

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID  
FACULTAD DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA**



# **EVALUACIÓN CLÍNICA, ANÁLISIS EVOLUTIVO Y PARTICULARIDADES DE LA OBESIDAD INFANTO-JUVENIL**

Memoria para optar al grado de doctor en Medicina y Cirugía  
presentada por el licenciado

**JULIÁN MARTÍNEZ-VILLANUEVA FERNÁNDEZ**

Director: **Dr. Gabriel Ángel Martos Moreno**

Codirector: **Prof. Dr. Jesús Argente Oliver**

Madrid, 2019

# **ÍNDICE**

<b>I.</b>	<b>AGRADECIMIENTOS</b>	<b>5</b>
<b>II.</b>	<b>REVISIÓN DOCTRINAL</b>	
	<b>A. Obesidad infanto-juvenil</b>	<b>8</b>
	<b>B. Pubertad y crecimiento en el paciente con obesidad</b>	<b>36</b>
<b>III.</b>	<b>HIPÓTESIS</b>	<b>39</b>
<b>IV.</b>	<b>OBJETIVOS</b>	<b>40</b>
<b>V.</b>	<b>PACIENTES</b>	<b>41</b>
<b>VI.</b>	<b>MÉTODOS</b>	<b>43</b>
<b>VII.</b>	<b>ANÁLISIS ESTADÍSTICO</b>	<b>53</b>
<b>VIII.</b>	<b>RESULTADOS</b>	
	<b>1. Situación basal (B) de la cohorte completa de estudio</b>	<b>55</b>
	<b>2. Seguimiento prospectivo y situación final (F)</b>	
	<b>de la cohorte completa de estudio</b>	<b>76</b>
	<b>3. Grandes perdedores</b>	<b>90</b>
<b>IX.</b>	<b>DISCUSIÓN</b>	<b>95</b>
<b>X.</b>	<b>CONCLUSIONES</b>	<b>111</b>
<b>XI.</b>	<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>113</b>
<b>XII.</b>	<b>ABREVIATURAS</b>	<b>144</b>
	<b>ANEXO I. Valores de normalidad de ácido úrico, colesterol total</b>	
	<b>y LDL según edad y sexo</b>	<b>147</b>

# **I. AGRADECIMIENTOS**

El final de una etapa siempre es difícil. Lo es porque supone un periodo de cambio en el que es necesario decir adiós a la rutina que uno ha hecho suya en los últimos años y sabe, casi con toda certeza, que tendrá que desprenderse de buena parte de los hábitos que ha ido adquiriendo, para empezar a adoptar otros nuevos, quizá en otros lugares y con otras personas. Y este periodo crea una mezcla de sentimientos encontrados. Por un lado, un sentimiento de nostalgia, que trae una sonrisa al rostro, recordando todos los buenos (y también los malos) momentos vividos. Por otro lado, en este cambio de etapa batallan la alegría y el miedo. La alegría a poner punto final a un proyecto ilusionante con la sensación de haber realizado un buen trabajo; y el miedo al “qué vendrá después”, a lo desconocido, al “qué me deparará ahora el destino”.

Ahora que escribo, de manera torpe, pero sincera, estas palabras de agradecimiento, me invade la sensación de haber llegado al principio del final de una etapa, el final de un proyecto laborioso, pero gratificante en sus resultados y ya sólo me resta el inmenso placer de agradecer a todas las personas que han contribuido directa o indirectamente, simplemente estando ahí cuando más se les necesitaba, en la consecución de este trabajo.

Gracias a mis padres, Julián y Elisa, por dedicar toda su vida, creer en mí y ser el sustento y apoyo en los momentos difíciles, no sólo en mi etapa de doctorando y no sólo desde que decidí dedicar mi vida a la Medicina, sino desde siempre y sé que lo seguirán siendo. Gracias por darlo todo sin pedir nada a cambio y sacrificar tantas cosas por nuestro bienestar y nuestro futuro. Os quiero.

A mi hermano, Javier, por ser mi contrapunto, alguien distinto, pero complementario a mí; por conectarme con la realidad cuando el trabajo me mantiene apartado de ella; por saber que habrá alguien siempre a mi lado aun cuando ya no nos separe sólo una pared.

A Carmen, por haberme encontrado casi en el inicio de esta aventura y unirse a mí, por iluminar el camino cuando el cielo se oscurece y poner sentido

común en mis momentos de locura; por el amor que me demuestra cada día y la mayor aventura que nos queda por compartir juntos, la vida.

A todos ellos, familia y amigos, por la comprensión silenciosa mostrada ante las jornadas maratonianas y las horas intempestivas de trabajo que han ocasionado muchos “hoy no puedo”, “ahora no tengo tiempo”, “a ver si la semana que viene nos podemos ver” y la infinita paciencia mostrada cuando el mal humor aparecía, sólo entendida desde el amor y la amistad, que podían revertirla en alegría.

En un proyecto de tal envergadura nunca se trabaja solo, siempre se necesita la ayuda de muchas personas. Por ello quiero agradecer a los doctores Jesús Pozo y M.<sup>a</sup> Teresa Muñoz por enseñarme todo lo que saben, a desenvolverme en la práctica clínica y por interesarse en mi devenir laboral; a las personas que comenzaron siendo compañeros de trabajo y terminaron siendo buenos amigos y compañeros de fatigas en esta locura de la tesis doctoral, Rocío, Lourdes y Tiago, cada uno con su proyecto, pero todos en el mismo barco remando a la par; a Lola y Lola, María José y Graciela por ser las primeras sonrisas en ver cada día al llegar al hospital, ofrecer un café y su buen humor siempre en el momento oportuno y su gran profesionalidad (fundamental para mi tesis); al resto de investigadores, enfermeras, personal auxiliar, administrativo y técnico del Servicio de Endocrinología del Hospital Infantil Universitario Niño Jesús y a todos los demás compañeros que han pasado por allí.

Este trabajo no hubiera sido posible sin mis directores, Gaby y Jesús. Gracias por animarme a iniciar este proyecto, a facilitar su proceso y desarrollo; por las horas de trabajo dedicadas desinteresadamente; por vuestras acertadas correcciones; por mostrarme un aspecto tan importante en la medicina como es la investigación; por todo lo que he aprendido trabajando a vuestro lado y que espero me permita ser un gran profesional; por resolver dudas y dar consejos, doctorales, profesionales y de la vida en general, que es lo que suele ocurrir cuando se crea una amistad. Gracias por todo.

Finalmente, no puedo por menos agradecer también la colaboración indispensable en este proyecto del Servicio de Archivo del Hospital Infantil

Universitario Niño Jesús, y en especial de Iñaki, por facilitarme la revisión de las historias clínicas de los pacientes; el Fondo de Investigaciones Sanitarias (FIS), que gracias a sus proyectos, ha permitido la realización de este trabajo; del Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, el Departamento de Pediatría de la Universidad Autónoma de Madrid y de la Fundación Endocrinología y Nutrición, por su apoyo científico y material en nuestro proyecto; y, especialmente, de todos los pacientes y sus familias, sin los cuáles nada de esto podría haberse llevado a cabo.

## **II. REVISIÓN DOCTRINAL**

### **A. OBESIDAD INFANTO-JUVENIL**

#### ***1) Definición***

Hipócrates (460 a.C. – 370 a.C.) definió la obesidad como el exceso de los cuatro humores (sangre, bilis negra, bilis amarilla y flema), de cuyo equilibrio dependía la salud del cuerpo humano. Fue el primero que relacionó este “exceso de humores” con una mortalidad precoz. No obstante, durante largo tiempo, la obesidad fue signo de buena salud y prosperidad. En el siglo XIX, la obesidad comenzó a entenderse como una enfermedad, aún hoy compleja y parcialmente conocida (1), que consiste en el incremento excesivo del depósito de tejido adiposo que puede ser perjudicial para la salud (2).

#### ***2) Epidemiología***

El aumento progresivo, durante las últimas 4 décadas, de la prevalencia de obesidad en el mundo occidental es un hecho de sobra conocido. Desde una perspectiva poblacional, este fenómeno se ha debido, al menos en parte, a la introducción en la dieta diaria de alimentos procesados con alto contenido calórico, a la disminución de la calidad de la comida y a la tendencia de realizar una menor actividad física. Los cambios económicos y sociales acontecidos en los últimos 40 años han ocasionado la aparición de nuevos modelos familiares, hábitos de alimentación y modelos de vida que facilitan el desarrollo del sobrepeso y la obesidad en las nuevas generaciones (3).

Diversos estudios han mostrado el incremento de la obesidad en los últimos 40 años con prevalencias combinadas de sobrepeso y obesidad cercanas al 30% en la mayoría de los países de Norte y Sudamérica y Europa, sobre todo en Reino Unido y países de la cuenca mediterránea, con una tendencia a la estabilización en los últimos años. La tendencia ha sido similar en Estados Unidos de Norteamérica hasta una prevalencia de obesidad superior al 20% (4). La prevalencia es menor (15-20%) en los países nórdicos y del Este y Centroeuropa (5), con tendencia al incremento en los últimos años (6).

En España, existen diversos estudios realizados en los últimos 30 años que demuestran una tendencia al alza en la prevalencia de obesidad (7–12). Entre los estudios más recientes destaca el estudio ALADINO (ALimentación, Actividad física, Desarrollo INfantil y Obesidad), desarrollado en el periodo 2010-2011 sobre una muestra de 7659 niños y niñas de 6 a 9,9 años en el territorio nacional. Este estudio demostró un 44,5% de la población con exceso de peso, un 26,2% con sobrepeso y un 18,3% con obesidad (13). Otro de los más recientemente publicados establece, entre los años 1987 y 2007, una estabilización de la prevalencia de sobrepeso y obesidad en niños de 5 a 9 años, mientras que, en el grupo de edad de 10 a 15 años, evidencia un aumento de la prevalencia de sobrepeso del 13,1% en 1987 al 31,5% en 2007, sobre todo en familias con nivel educativo más bajo (14). Los datos nacionales más recientes son los comunicados en la Encuesta Nacional de Salud 2017 (publicados por el Instituto Nacional de Estadística en julio 2018), que comunica una prevalencia de obesidad, entre los 2 y los 17 años, del 10,4% en niños y del 10,2% en niñas, con un 18,2% de sobrepeso en niñas y un 18,3% en niños, así como una estabilización en la prevalencia de aquella desde el año 2006 hasta la actualidad (15). El gasto económico generado por la obesidad al Estado español, valorada por el estudio DELPHI, ronda el 6,9% del gasto sanitario global (2050 millones de euros anuales) (16).

### **3) Etiopatogenia**

En la gran mayoría de los casos, el desarrollo de la obesidad tiene una etiología multifactorial, en la que es esencial la conjunción de factores ambientales favorecedores de la obesidad, que ocasionan el desequilibrio entre la ingesta y el gasto energético, que inciden sobre una base poligénica individual determinada, determinando finalmente el desarrollo del fenotipo de obesidad. Sólo en un porcentaje muy reducido de los casos, la obesidad se debe a la existencia de alteraciones genéticas, otras enfermedades (principalmente endocrinológicas), fármacos u otros factores (17).

## **Factores genéticos**

Diversos estudios han demostrado la influencia, al menos en parte, de la dotación genética en la etiología de la obesidad, siendo necesaria su conjunción con otros factores de carácter ambiental (18). Este es el caso de estudios en cohortes de hermanos gemelos, independientemente de que hayan convivido o no, que han desvelado variaciones en el IMC de los hermanos en un 30-70% de los casos. En los gemelos monocigóticos, se ha hallado una concordancia era del 80%, pero sólo del 40% en el caso de gemelos dicigóticos (19). Estudios en cohortes de individuos acogidos por familias adoptivas han puesto de manifiesto importantes correlaciones entre el IMC de los niños adoptados y el IMC de los padres y hermanos biológicos, pero no con el IMC de los padres y hermanos adoptivos (20,21).

En los últimos 9 años, se han descubierto más de 100 nuevos *loci* relacionados con la obesidad, la mayoría de ellos en pacientes adultos. Uno de los primeros en ser descritos y que ha demostrado una consistente asociación con obesidad, tanto en adultos como en niños, es el *locus* 16q12 donde se encuentra el gen *FTO* (gen asociado a obesidad y masa grasa) (18).

Además, existen diversos síndromes de herencia mendeliana que cuentan la obesidad grave de inicio en el periodo infanto-juvenil entre sus signos y síntomas característicos, como los síndromes de Prader-Willi, Alstrom, Beckwith-Wiedemann, Carpenter, Cohen, Bardet-Biedl o WAGR (tumor de **W**ilms, **A**niridia, anomalías **G**énitourinarias y **R**etraso mental) (18). Igualmente, existen otras entidades, que cursan con una obesidad muy grave y de inicio precoz como elemento común, como consecuencia de la alteración de un único gen (obesidad monogénica), fundamentalmente implicado en el sistema adipocito-hipotalámico (eje leptina-melanocortina) o bien asociados con el desarrollo del hipotálamo (17).

A pesar de los grandes avances llevados a cabo en este terreno, todavía queda mucho por descubrir. En este sentido, los estudios se encaminan a las variaciones del número de copias (CNVs), habiendo sido identificadas algunas de ellas sobre todo en pacientes sindrómicos con obesidad y retraso psicomotor, aunque también en pacientes con obesidad en ausencia de estigmas malformativos ni alteración del desarrollo psicomotor (22). Asimismo, determinados cambios epigenéticos debidos a alteraciones en las histonas y la



metilación del ADN pueden asociarse al desarrollo de obesidad grave de inicio precoz (18).

### **Factores ambientales**

Se pueden clasificar en dos grandes grupos:

- Hábitos alimentarios que determinan un aumento calórico cuantitativo y de menor valor biológico en los componentes de la dieta:
  - Ingesta de bebidas azucaradas (23,24): contienen un alto índice de hidratos de carbono purificados.
  - Consumo frecuente de “*fast food*” y comida precocinada (25): se relaciona con una mayor ingesta de calorías y además en forma de hidratos de carbono y grasas saturadas.
  - Menor presencia de la familia durante las comidas.
  - Ingesta extemporánea (26).
  - Ingesta compulsiva o ritmo rápido de ingesta.
- Hábitos sedentarios que determinan una menor realización de actividad física diaria:
  - Televisión: el número de horas dedicadas a ver la televisión o la presencia de televisión en el dormitorio de los niños se relaciona con su IMC (27,28).
  - Mayor uso de videojuegos, ordenador... (“nuevas tecnologías”) y menos juegos al aire libre (29).
  - Uso del transporte mecanizado en trayectos cotidianos.

### **Enfermedades endocrinológicas**

En menos del 1% de los niños y adolescentes con obesidad subyace una patología endocrinológica (30). Las principales enfermedades endocrinológicas que pueden conllevar la presencia de obesidad son (31):

- Hipotiroidismo: defecto de producción o acción de hormonas tiroideas.
- Hipercortisolismo: exceso de glucocorticoides circulantes, ya de origen exógeno, ya endógeno.
- Deficiencia de hormona de crecimiento (GH).

- Pseudohipoparatiroidismo tipo 1a (osteodistrofia hereditaria de Albright): resistencia a la acción de la hormona paratiroidea (PTH).
- Hiperinsulinismo neonatal.

### **Patología del área hipotálamo-hipofisaria** (32)

Suelen ser lesiones adquiridas (traumáticas, tumorales o inflamatorias) que provocan una obesidad grave de progresión rápida. Cabe destacar:

- Cirugía: en la edad pediátrica, la causa más frecuente de cirugía en el área hipófisis-hipotálamo es el craneofaringioma. Suele asociar deficiencias combinadas de hormonas hipotálamo-hipofisarias.
- Tumor diencefálico.
- Síndrome congénito de hipoventilación central (de comienzo precoz o tardío).
- Síndrome ROHHAD/ROHHADNET: **O**besidad de **R**ápida aparición, alteración **H**ipotalámica, **H**ipoventilación y **D**isregulación **A**utonómica; puede asociar **T**umores **N**euro**E**ndocrinos.

### **Agentes farmacológicos** (32)

Determinados tratamientos farmacológicos pueden provocar una obesidad iatrogénica. Entre ellos destacan:

- Corticoides: tratamientos prolongados por vía oral o parenteral.
- Antidepresivos tricíclicos y heterocíclicos: nortriptilina, amitriptilina, doxepina, mirtazapina.
- Antidepresivos inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO).
- Antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS): paroxetina, escitalopram.
- Antiepilépticos: ácido valproico, carbamazepina.
- Neurolépticos: olanzapina, risperidona, clozapina.
- Otros: litio, insulina, antihistamínicos, hidrazidas.

### **Factores gestacionales y perinatales**

Son numerosos los estudios cuyos resultados muestran la posible influencia de determinados factores durante la gestación, el periodo perinatal y

la lactancia, sobre la posibilidad futura de desarrollar obesidad y las comorbilidades metabólicas asociadas (32,33). Estos factores son:

- Edad gestacional y antropometría neonatal (34–38).
- Obesidad materna y ganancia de peso de la madre durante la gestación (39–42).
- Diabetes gestacional (43–47).
- Preeclampsia materna (48).
- Ausencia de lactancia materna (49,50) y rápida ganancia de peso en los primeros meses de vida (51).

### **Otros factores**

Existen otros factores a los que se les ha atribuido una potencial influencia en el desarrollo de obesidad, de acuerdo con el resultado de estudios preliminares, pero cuyo papel no está completamente caracterizado. Estos factores son:

- Microbiota intestinal: varios autores han sugerido una posible relación entre el contenido de la flora bacteriana intestinal y el exceso de tejido adiposo (52). Existen estudios con resultados discordantes en humanos sobre la posibilidad de que el uso de antibióticos, y la consecuente alteración de la microbiota intestinal, en etapas precoces de la infancia predisponga a una mayor ganancia de peso en la vida futura (53,54).
- Toxinas: los resultados de algunos estudios epidemiológicos han sugerido relación de causalidad entre la obesidad y determinados agentes químicos que pueden actuar como disruptores endocrinos, tales como el diclorodifeniltricloroetano (DDT), usado como pesticida, y el bisfenol A (BPA), contenido comúnmente en latas y envases plásticos de comida procesada (32). La fisiopatología de estas posibles asociaciones se desconoce y son necesarios más estudios para contrastar la veracidad de estos resultados.
- Virus: se ha postulado una relación entre la presencia de obesidad y la positividad de anticuerpos frente a adenovirus 36 en humanos, incluso con estudios realizados en niños y adolescentes (55,56). Sin

embargo, también existen estudios que rechazan o no encuentran esta asociación (57). De momento, ésta es una vía de investigación que no ha despejado las dudas sobre su implicación en la etiología de la obesidad.

#### **4) Manifestaciones clínicas asociadas a la obesidad**

La obesidad aumenta el riesgo de la aparición de una serie de comorbilidades, entre las que destacan las endocrino-metabólicas (agrupadas o no bajo el término impreciso en la infancia de síndrome metabólico [SM]), cardiovasculares, digestivas y nutricionales, que suelen continuar en la vida adulta y determinar asimismo un aumento del riesgo de mortalidad precoz (58).

La persistencia de la obesidad de inicio infanto-juvenil en la etapa adulta de la vida depende de la edad, la obesidad parental y la gravedad de la obesidad (32). La mayoría de los adultos con obesidad no presentaban obesidad en la infancia y la mayoría de las comorbilidades relacionadas con la obesidad suceden en adultos que fueron niños sanos. Sin embargo, la obesidad infanto-juvenil persiste en la vida adulta, sobre todo en el adolescente con obesidad, junto con la aparición de enfermedad coronaria, diabetes y algunos tipos de tumores (59). La correlación entre obesidad infanto-juvenil y obesidad adulta es más fuerte en el adulto joven y de mediana edad, no así a partir de los 60-69 años, periodo en el que tiene menor influencia el IMC presentado antes de la vida adulta (60).

Diversos estudios han informado de un mayor riesgo de persistencia de la obesidad desde la infancia y la adolescencia a la edad adulta en aquellos niños con alguna de las dos figuras parentales obesa, especialmente en los casos en que ambos padres padecen obesidad (61–65).

Aún en la ausencia de consenso sobre la estratificación de la gravedad de la obesidad infantil, los datos disponibles sugieren que cuanto más precoz y grave es el desarrollo de la obesidad, mayor es la probabilidad de su persistencia futura. Así, un estudio realizado en Estados Unidos de Norteamérica muestra que, de los niños con obesidad leve (percentil 95 de IMC) a los 5 años, aproximadamente la mitad tendrán obesidad a los 13-14 años. Entre los niños con obesidad grave (percentil 99 de IMC) a los 5 años, cerca del 75% tendrá obesidad a los 13-14 años. Por lo tanto, sugiere que la

obesidad en el adolescente se determina en parte por la situación del IMC en etapas tempranas de la infancia (66). Otro estudio realizado igualmente en Estados Unidos establece que el 75% de los adolescentes con obesidad grave ( $\text{IMC} > 120\%$  del percentil 95) mantiene la obesidad grave en su vida adulta ( $\text{IMC} > 40 \text{ kg/m}^2$ ) (67).

#### **a) Patología endocrino-metabólica**

La complicación metabólica más importante y frecuente es la resistencia a la acción de la insulina (RI). Se define como la incapacidad de la insulina para, en concentraciones plasmáticas normales para edad y sexo, ocasionar la captación periférica de glucosa, suprimir la gluconeogénesis hepática e inhibir la producción de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), lo que ocasiona un aumento compensador de la secreción de insulina (68). Para la cuantificación de la RI, existen varios índices que utilizan los valores de glucosa e insulina en ayunas o bien en distintos momentos del test de tolerancia oral a glucosa (TTOG) para su cálculo, como el modelo de homeostasis de resistencia a la insulina (*homeostasis model assessment of insulin resistance* [HOMA]) (69), el índice de sensibilidad a la insulina corporal (*Whole Body Insulin Sensitivity Index* o índice de Matsuda [WBISI]) (70), el área bajo la curva (AUC) de insulinemia (71,72) y el índice insulinogénico (73).

Otra complicación metabólica frecuente en la obesidad infanto-juvenil relacionada con el metabolismo de los hidratos de carbono y con la RI es la elevación de los niveles de glucemia plasmática. Esto puede ocurrir en situación de ayuno (glucemia alterada en ayunas, AGA), o tras ingesta de glucosa (intolerancia a los hidratos de carbono, IHC), desarrollándose una diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) cuando la capacidad compensadora de la hiperinsulinemia fracasa (74).

Se entiende por síndrome metabólico (SM) la agrupación de una serie de factores de riesgo cardiovascular y metabólico (hipertensión arterial, dislipemia, alteración del metabolismo de los hidratos de carbono y acúmulo adiposo abdominal) en el paciente con obesidad. Sin embargo, el SM puede aparecer en sujetos sin obesidad, lo que sugiere que la obesidad es un marcador y un factor predisponente, pero no la causa última del SM. La definición del SM no alcanza consenso universal y se han establecido

diferentes criterios diagnósticos basados en valores absolutos como distintos puntos de corte para cada uno de los criterios. Existe igualmente controversia en la capacidad de cada una de estas definiciones para predecir la aparición de enfermedad cardiovascular o DM2 en etapas posteriores de la vida. Lo que sí parece claro, desde su primera definición como *Síndrome X* por Gerald Reaven en 1988 (75), es la interrelación de la RI, la hipertensión, la dislipemia, la DM2 y la enfermedad cardiovascular. En los niños, la definición resulta aún más difícil, debido a la influencia de la etnia, la edad, el sexo, la talla y la pubertad; a la ausencia de enfermedad cardiovascular en una etapa tan temprana de la vida y a la imposibilidad de asumir valores absolutos como criterios diagnósticos en una etapa de desarrollo y cambio. Incluso la Asociación Americana del Corazón (*American Heart Association* [AHA]) se negó a definirlo en el año 2009. En el año 2007, la Federación Internacional de Diabetes (*International Diabetes Federation* [IDF]) estableció una definición de síndrome metabólico pediátrico utilizando criterios diagnósticos dependientes de la edad. Considera el síndrome metabólico como una entidad no diagnosticable en niños menores de 10 años, aunque recomienda la pérdida de peso en aquellos niños mayores de 6 años con un perímetro de cintura  $\geq$  percentil 90 y otros factores de riesgo relevantes (como historia familiar de enfermedad cardiovascular). Establece el diagnóstico de SM en niños de entre 10 y 16 años con obesidad (definida por un perímetro de cintura  $\geq$  percentil 90) y los criterios establecidos para la población adulta (triglicéridos elevados, HDL-colesterol disminuido, hipertensión arterial y alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono [AGA y/o DM2, exclusivamente]) (76). Una hipótesis sobre la relación entre la obesidad y el síndrome metabólico se basa en el patrón de almacenamiento de lípidos en tejidos sensibles a la acción de la insulina, como el hígado o los músculos, y en el compartimento visceral. Este patrón se relaciona con un perfil metabólico caracterizado por presentar niveles elevados de ácidos grasos libres y citoquinas inflamatorias junto a niveles disminuidos de adiponectina (adipoquina sensibilizante a la acción de la insulina). Esta combinación puede conducir independientemente a la resistencia a la acción de la insulina y a la formación precoz de placa de ateroma (manifestada como disfunción endotelial) y que culmina con el desarrollo de alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono y de la enfermedad cardiovascular.

Múltiples factores ambientales, relacionados con el actual estilo de vida occidental, como la dieta, la predisposición a la ingesta de alimentos, el estrés y la falta de sueño, conducen a este perfil metabólico, aumentando la RI (77,78).

En los últimos años, ha aparecido la definición de obesidad “metabólicamente sana”, en la que los pacientes con obesidad, a pesar del exceso de grasa corporal, no presentan alteraciones metabólicas. No existen unos criterios aceptados universalmente para su definición, por lo que las prevalencias remitidas hasta ahora son ampliamente variables y su valor pronóstico, controvertido (79). Esta condición no es estática, por lo que se debe promover el estudio de variables predictoras de la evolución de pacientes con obesidad “metabólicamente sanos” a pacientes con obesidad “metabólicamente insanos”. Se han sugerido varios mecanismos posibles subyacentes, como la distribución de la grasa corporal y la inflamación (79); sin embargo, los resultados son todavía débiles. Por lo tanto, el concepto de obesidad “metabólicamente sana” no necesariamente implica pacientes con obesidad “sanos”. Esta definición no proporciona mediciones de la funcionalidad, la calidad de vida u otros factores pronósticos implicados en la obesidad. Además, la mayoría de las investigaciones realizadas hasta la fecha se han centrado en la población adulta y existe escasa información sobre la obesidad “metabólicamente sana” en la población infantil y adolescente (79,80).

El exceso de contenido graso corporal interfiere en el normal funcionamiento de algunos ejes hormonales, con implicaciones clínicas (2):

- Eje suprarrenal: El exceso de peso determina una mayor probabilidad de adrenarquia prematura junto con un avance más rápido de la maduración esquelética debido al aumento de la síntesis de andrógenos suprarrenales (testosterona y dehidroepiandrosterona [DHEA] fundamentalmente), secundariamente al estímulo aumentado por parte de la hormona adrenocórticotropa (ACTH) debido al aumento de la producción de cortisol (2). Esta situación de hiperandrogenismo bioquímico determina igualmente un mayor riesgo, en las adolescentes, de desarrollar un hiperandrogenismo clínico con síntomas como hirsutismo, irregularidad menstrual, *acantosis nigricans*, acné o seborrea; que pueden desembocar en un síndrome de ovario poliquístico (SOP) (81).

- Eje somatotropo: En la obesidad, en el periodo prepuberal, se observan niveles elevados de la proteína transportadora de hormona de crecimiento (GHBP) y normales o elevados del factor de crecimiento similar a la insulina número 1 (IGF-I) y de su proteína transportadora número 3 (IGFBP-3). Esta situación se acompaña de un ritmo de crecimiento aumentado y una aceleración de la edad ósea durante el periodo prepuberal. Los niveles de GHBP, IGF-I e IGFBP-3 se reducen progresivamente conforme avanza la pubertad, disminuyendo igualmente la velocidad de crecimiento y la progresión de la maduración esquelética (82–84).
- Eje gonadal: Aunque hoy en día, no existen datos consistentes en cuanto a la relación entre obesidad y desarrollo puberal en ninguno de los dos sexos (85,86), el exceso del contenido graso corporal podría ser uno de los factores que predisponen el desarrollo precoz de la pubertad en las niñas, si bien en un subgrupo de varones se observa todo lo contrario; esto es, un retraso del desarrollo puberal. Esto puede ser debido a la capacidad aromatizadora de andrógenos a estrógenos que posee el tejido adiposo, y que contribuye al incremento de estos últimos y al descenso relativo de los niveles de testosterona (87).

#### **b) Patología cardiovascular (88–92)**

Existe evidencia que demuestra peores parámetros de riesgo cardiovascular en los niños y adolescentes con obesidad, lo que se relaciona con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular en la edad adulta (89).

Los niños y adolescentes con obesidad tienen una tensión arterial sistólica y diastólica más elevada, tanto en determinaciones aisladas como en el registro ambulatorio de 24 horas (88).

Además, pueden presentar alteraciones en la estructura y función cardíacas, con cambios que incluyen la deformación intrínseca del miocardio, afectando en mayor medida a las cavidades cardíacas izquierdas, pero también a las derechas. Éstas alteraciones incluyen: hipertrofia ventricular (independientemente de la presencia de hipertensión arterial), dilatación auricular y ventricular, aumento de la grasa epicárdica y disfunción sistólica y diastólica (92,93).



La obesidad infanto-juvenil también se asocia a la aparición de las lesiones iniciales de aterosclerosis, como: disfunción endotelial, engrosamiento de la capa íntima-media de la carótida, el depósito lipídico y el desarrollo de placas fibrosas en aorta y coronarias y la pérdida de elasticidad de la pared arterial. Estos datos apoyan el hecho de que la enfermedad aterosclerótica comienza en edades tempranas en relación con la obesidad, la inflamación, la hipertensión arterial y la dislipemia (90).

La dislipemia, en los niños y adolescentes con obesidad, suele presentar un patrón típico consistente en la elevación de la concentración sérica de triglicéridos y, en menor medida, de colesterol-lipoproteína de baja densidad (*low-density lipoprotein* [LDL]-colesterol), acompañada de la disminución de la concentración sérica de colesterol-lipoproteína de alta densidad (*high-density lipoprotein* [HDL]-colesterol) (81,94). Cuanto mayor es la gravedad de la obesidad, cuantificada por el IMC-SDS, mayor es el riesgo de niveles bajos de HDL-colesterol y niveles altos de triglicéridos. Sin embargo, la correlación entre los niveles de LDL-colesterol y el IMC-SDS suele ser mucho menos intensa, o inexistente (95,96).

### **c) Patología digestiva y nutricional**

La principal enfermedad digestiva asociada a la obesidad es el hígado graso no alcohólico, siendo la principal causa de enfermedad hepática crónica en la infancia (97). Es más frecuente en el sexo masculino. Se define histológicamente por la infiltración de grasa en más del 5% de los hepatocitos, en ausencia de otra patología hepática. La enfermedad incluye un amplio espectro que va desde el simple acúmulo de grasa intrahepático (esteatosis) a varios grados de inflamación, necrosis y fibrosis (esteatohepatitis no alcohólica). Se asocia a alteraciones metabólicas, como la RI, que favorece el acúmulo hepático de ácidos grasos libres y triglicéridos; a dislipemia y a hipertensión arterial; y todo ello determina un mayor riesgo de desarrollar síndrome metabólico. La mayoría de los pacientes que la presentan permanecen asintomáticos, aunque la enfermedad puede progresar de manera silenciosa y acabar evolucionando a cirrosis y carcinoma hepatocelular, muy raros en la infancia, pudiendo llegar a hacerse necesario un trasplante hepático en la edad adulta. El método diagnóstico que se considera “*gold standard*” es la

biopsia hepática, pudiendo determinar de manera certera la existencia de inflamación o fibrosis. Al ser ésta una prueba invasiva, en la práctica se utiliza la ecografía abdominal que permite visualizar el acúmulo graso hepático, pero limitada en la identificación de fases más avanzadas de la enfermedad. La elastografía de transición (Fibroscan®) puede ser útil para evaluar la fibrosis hepática y distinguir sus diferentes etapas, correlacionándose bien con la fibrosis en la histología en estudios tanto en adultos como en niños, pero aún no es suficiente para controlar de forma no invasiva la progresión de la esteatosis hepática no alcohólica en niños quienes se debe excluir la fibrosis. La modificación del estilo de vida y la pérdida de peso son los pilares principales de su tratamiento (97–100).

La obesidad es la principal causa de aparición de cálculos biliares en niños y adolescentes sin otros factores predisponentes. El riesgo aumenta con el IMC (y con la rápida reducción de éste) y es mayor en el sexo femenino (101,102).

El acúmulo adiposo se relaciona con alteraciones en el metabolismo de determinados micronutrientes, como es el caso del hierro, la vitamina D, la vitamina B12 y otros oligoelementos (103–106).

#### **d) Otras manifestaciones clínicas**

Las comorbilidades respiratorias de la obesidad en niños y adolescentes incluyen el SAOS (107), el asma (108) y el síndrome de hipoventilación por obesidad (109).

Los niños y adolescentes con obesidad presentan una mayor incidencia de fracturas y otras lesiones traumatológicas (epifisiólisis de la cabeza femoral), aún producidas por traumatismos de baja energía; dolor de origen musculoesquelético, especialmente en zonas que sufren la carga de un peso excesivo (espalda, piernas, rodillas, tobillos y pies); y deformidades (*genu valgum* y *genu varum*) (110).

La obesidad empeora la hipertensión arterial, el metabolismo de la glucosa y la RI como factores de riesgo de la enfermedad renal crónica. También se distingue una glomerulopatía relacionada con la obesidad, variante de la gloméruloesclerosis focal segmentaria (111).

La prevalencia de hipertensión intracraneal idiopática (*pseudotumor cerebri*) es mayor en los niños y adolescentes con obesidad y el riesgo de padecerlo aumenta con la gravedad de la obesidad, sobre todo en los adolescentes (112).

Se denomina *acantosis nigricans* a la hiperpigmentación en axilas, cuello y región inguinal presente en los pacientes con obesidad, en relación con la RI. También son frecuentes las estrías, sobre todo en abdomen, caderas y región mamaria; que en un reducido número de casos son un signo de hipercortisolismo. Otras comorbilidades cutáneas son el intérrigo, la forunculosis y la hidrosadenitis (81).

La obesidad en la infancia y la adolescencia produce un gran impacto psicológico y social. Los niños y jóvenes con obesidad pueden sufrir aislamiento social, dificultad en la relación con sus iguales, baja autoestima, distorsión de la imagen corporal, estrés, ansiedad y depresión. Además, existe una mayor incidencia de alteraciones de la conducta alimentaria, especialmente de trastorno por atracones. En conjunto, todas estas comorbilidades desembocan en una menor calidad de vida en comparación con las personas sin obesidad (58,81).

## **5) Diagnóstico**

Los métodos de medición directos del componente graso corporal no suelen estar disponibles en la práctica clínica diaria, excepto en consultas de atención especializada. Por este motivo, se recurre a la utilización de métodos indirectos para la estimación de la masa grasa corporal.

De estos métodos indirectos, el aceptado como una medida estándar y que permite definir y clasificar la obesidad, a partir de los dos años, es el índice de masa corporal (IMC) o índice de Quetelet (113). Este índice, propuesto por Adolphe Quetelet en el año 1869 (114), se basa en que el peso representa casi el cuadrado de la talla (115) en los individuos de ambos sexos. Por lo tanto, el IMC es el resultado del cociente del peso del individuo, expresado en kilogramos (kg) entre el cuadrado de su talla, expresada en metros (m), en todos los rangos de edad. Las unidades en que se expresa, por lo tanto, son kilogramos por metro cuadrado ( $\text{kg/m}^2$ ) (116).

Este índice es un buen predictor del porcentaje de grasa corporal tanto en niños como en adultos (117), además de sencillo, rápido y barato; y es el más empleado en la práctica clínica frente a otros índices como la relación peso-talla. Por todos estos motivos y a pesar de sus limitaciones, el diagnóstico de la obesidad se basa habitualmente en este parámetro (118).

A pesar de conseguir una buena correlación con la cantidad de tejido adiposo, conviene recordar que el IMC no es una medida directa y, por lo tanto, puede sobreestimar la cantidad de grasa corporal en un adolescente con mayor masa muscular (atlético), así como infraestimar la cantidad de tejido adiposo en un niño con menor masa muscular (sedentario) (119). En los niños menores de dos años se utiliza el parámetro peso para la talla para el diagnóstico de obesidad (118).

En el caso de los adultos, la Organización Mundial de la Salud (OMS), de acuerdo asimismo con otros organismos internacionales, define el sobrepeso y la obesidad de la siguiente manera:

- sobrepeso: IMC igual o superior a 25 kg/m<sup>2</sup>.
- obesidad: IMC igual o superior a 30 kg/m<sup>2</sup>.

La obesidad en el adulto se subdivide en grado I (IMC  $\geq$  30 y  $<$  35 kg/m<sup>2</sup>), grado II (IMC  $\geq$  35 y  $<$  40 kg/m<sup>2</sup>) y grado III (IMC  $\geq$  40 kg/m<sup>2</sup>). El IMC proporciona una medida útil de la obesidad en todos los adultos, pues es la misma para ambos sexos y para todas las edades (120). Estos puntos de corte están establecidos en función del riesgo de aparición de comorbilidades y mortalidad precoz asociada al exceso de peso (121).

En el caso de los niños y los adolescentes, cuyo crecimiento se produce tanto en peso como en talla, no sirve el valor absoluto de IMC y es necesaria la utilización de valores de referencia para la comparación del IMC en forma de desviaciones estándar (*standard deviation score* [IMC-SDS] o Z-score) en función del sexo, la edad y la etnia de cada individuo (122). Existen diversas tablas y gráficas de valores de referencia nacionales e internacionales, lo que dificulta el establecimiento de una definición consensuada de obesidad infantil y la comparación internacional de datos (121), siendo necesaria la creación de un patrón de referencia internacional común (123).

En nuestro país, la GPC sobre la Prevención y el Tratamiento de la Obesidad Infantojuvenil del año 2009 recomienda utilizar las curvas y tablas de

crecimiento del estudio semilongitudinal de Hernández et al. (1988) (124), realizadas en España antes del inicio del aumento de la prevalencia poblacional de sobrepeso y obesidad. Para el diagnóstico de sobrepeso, el IMC debe ser igual o superior al percentil 90 e inferior al percentil 97 para edad y sexo. Para el diagnóstico de obesidad, el IMC debe ser igual o superior al percentil 97 para edad y sexo (9).

Otras dos dificultades en la clasificación de la obesidad en el periodo infanto-juvenil son la ausencia de consenso referente a la definición de obesidad de inicio precoz, así como referente a la categorización de la gravedad de la obesidad en niños y adolescentes. Una posible definición de obesidad grave para niños y adolescentes sería un IMC  $\geq 120\%$  del percentil 95 o un IMC  $\geq 35 \text{ kg/m}^2$  (cualquiera de los dos valores que sea más bajo) (125). Esto correspondería al percentil 99 de IMC o a un IMC-SDS  $\geq 2,33$  (32); asimismo correspondería a la obesidad grado II del adulto. Otro subgrupo de obesidad aún más grave sería el definido por un IMC  $\geq 140\%$  del percentil 95 o un IMC  $\geq 40 \text{ kg/m}^2$ , que correspondería a la obesidad grado III del adulto (126).

Otros parámetros antropométricos que pueden ayudar en el diagnóstico de obesidad y estimar la distribución de la grasa corporal son los perímetros corporales y los pliegues cutáneos. De los perímetros corporales, el más utilizado es el perímetro de cintura, predictor de riesgo cardiovascular y metabólico (127), que estima de manera indirecta el acúmulo adiposo abdominal. Debe ser comparado con los valores de referencia poblacional (128).

Una vez demostrada la presencia de obesidad, es preciso interrogar sobre los datos de la historia clínica incluyendo antecedentes familiares y personales (haciendo hincapié en el perfil psicosocial), enfermedad actual y anamnesis por aparatos y sistemas (9,119). A continuación, se llevará a cabo una exploración física completa y se solicitarán las pruebas complementarias pertinentes.

### **Antecedentes familiares**

La obesidad en una o ambas figuras parentales, así como otras características familiares, pueden influir de manera negativa en el riesgo de desarrollar obesidad infanto-juvenil y su persistencia en la vida adulta, en el

riesgo de aparición de comorbilidades asociadas y en la eficacia del tratamiento llevado a cabo (63,129–132), aunque todos estos aspectos continúan estando insuficientemente estudiados (133). Los hijos de padres con obesidad podrían presentar un mayor riesgo de obesidad añadido debido a la influencia de los hábitos de vida familiares junto con una base genética de mayor susceptibilidad para el desarrollo de la enfermedad. Las conductas de los familiares durante las comidas (relaciones interpersonales y con los alimentos) pueden ser beneficiosas o perjudiciales para la obesidad infantil (134). En general, un gran porcentaje de progenitores percibe erróneamente el estado de peso de su hijo, lo que aumenta casi en 12 veces la probabilidad de tener un hijo con obesidad (135), y transfieren la responsabilidad en la obesidad infantil a las escuelas e instituciones públicas (136). Por esta razón, es importante realizar una historia familiar que incluya la etnia, datos de migración, antecedentes familiares de obesidad y comorbilidades (diabetes *mellitus* tipo 2, dislipemia, hipertensión arterial, enfermedad cardiovascular precoz, patología hepática o tiroidea), nivel socioeconómico, actitud de la familia ante el problema de la obesidad y dinámica familiar respecto a la ingesta y a la actividad física (9).

### **Antecedentes personales**

La historia personal debe incluir los antecedentes obstétricos y perinatales junto con la antropometría neonatal; el tipo de lactancia, la pauta de introducción de la alimentación complementaria, los hitos del desarrollo psicomotor; y las enfermedades, cirugías y/o tratamientos previos o actuales (9).

### **Perfil psicosocial** (9,119)

Se tiene que centrar en los siguientes aspectos:

- Predisposición al cambio de estilo de vida en el paciente y en su familia.
- Síntomas y signos de depresión (alteración del sueño o del apetito, tristeza, ansiedad, desmotivación, entre otros).
- Socialización (relación con sus iguales, juego colectivo, actitud en el ámbito escolar).
- Alteración en el rendimiento escolar.

- Consumo de tabaco y alcohol u otras drogas de abuso en el caso de adolescentes.

### **Enfermedad actual y anamnesis por aparatos y sistemas** (9,119)

Se debe conocer la edad de inicio de la obesidad (ya que los casos secundarios a una causa genética suelen debutar de manera precoz, generalmente antes de los dos o tres años de vida), el ritmo de progresión de la obesidad (pues los casos de rápida progresión pueden esconder una patología subyacente como causa de la obesidad) y la posible existencia de fenómenos desencadenantes.

Asimismo, la historia debe incluir datos sobre los hábitos dietéticos y de actividad física del paciente, que ayudarán en el posterior tratamiento de la obesidad.

La historia dietética debe incluir información sobre:

- Número, horario y composición de las comidas principales.
- Número y composición de las ingestas extemporáneas.
- Presencia o no de ingesta compulsiva.
- Cuidadores que habitualmente proporcionan la comida al niño.

La historia de actividad física debe incluir información sobre:

- Medio de transporte en trayectos cotidianos.
- Registro del tiempo empleado en la realización de actividad física dentro y fuera de las horas lectivas, así como el tipo y la intensidad con la que se lleva a cabo.
- Registro del tiempo empleado en actividades sedentarias (televisión, videojuegos, ordenador, telefonía móvil, entre otras)

También es necesario realizar una anamnesis por aparatos y sistema que pueda poner de manifiesto la existencia de una causa orgánica subyacente a la obesidad.

### **Exploración física** (9,119)

Tras la historia clínica, la realización de una exploración física general sirve de ayuda para constatar la presencia de comorbilidades o patologías subyacentes. La exploración debe estructurarse de la siguiente manera:

- Aspecto general:
  - Rasgos dismórficos, sugerentes de un síndrome polimalformativo.
  - Distribución del tejido adiposo. El acúmulo de tejido adiposo en región interescapular, cara y cuello es sugestivo de un síndrome de Cushing. El depósito de grasa abdominal se asocia a comorbilidades como el síndrome metabólico y la resistencia a la acción de la insulina (RI).
- Tensión arterial valorada en percentiles para la edad, la talla y el sexo según el patrón de referencia establecido. Se considera hipertensión, la tensión arterial superior al percentil 95 para sexo, edad y talla en tres determinaciones separadas (137). De acuerdo con los criterios de la *International Diabetes Federation* (IDF) del año 2007 para el diagnóstico de síndrome metabólico, en los rangos etarios definidos, la hipertensión arterial se puede definir como la presencia de una tensión arterial sistólica (TAS)  $\geq 130$  mmHg o una tensión arterial diastólica (TAD)  $\geq 85$  mmHg (138). La medición de la tensión arterial en la consulta médica es un factor relevante para la predicción del desarrollo de enfermedad cardiovascular; sin embargo, no está libre de sesgos como la hipertensión de “bata blanca” y la respuesta exagerada de la tensión arterial a varios factores estresantes. Asimismo, el nivel de tensión arterial durante el día comparado con el de la noche también puede proporcionar información importante. Por lo tanto, la monitorización ambulatoria de la tensión arterial (MAPA) en pacientes pediátricos como método de evaluación clínica y diagnóstica en el paciente con obesidad catalogado inicialmente como hipertenso, permite una mejor caracterización de la tensión arterial y su variabilidad que conduce a una mejor estratificación del riesgo cardiovascular (139).
- Talla y velocidad de crecimiento. La mayoría de los casos de obesidad secundaria a una enfermedad endocrinológica o de causa genética asocian talla baja y disminución de la velocidad de crecimiento.
- Piel, mucosas y anejos cutáneos:
  - Piel seca; ictericia; cabello seco, áspero y frágil, como signos de hipotiroidismo.
  - Alteraciones de la pigmentación.



- Estrías como consecuencia de una rápida acumulación de tejido graso. Si son de color rojo vinoso intenso pueden ser sugestivas de un síndrome de Cushing.
- *Acantosis nigricans*: sugerente de resistencia a la acción de la insulina.
- Acné y/o hirsutismo.
- Inspección y palpación de la glándula tiroidea.
- Abdomen: se puede encontrar hepatomegalia sugerente de la presencia de esteatosis hepática no alcohólica.
- Sistema musculoesquelético:
  - Pies planos.
  - Inflamación y dolor en las articulaciones de los miembros inferiores como consecuencia del exceso de peso.
  - Epifisiólisis de la cabeza femoral (típica en adolescentes con obesidad).
  - *Genu varo* o valgo.
- Orofaringe:
  - Hipertrofia amigdalara: signo de posible síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS).
  - Erosión del esmalte dentario: sugestivo de trastorno de la conducta alimentaria.
- Sistema genitourinario:
  - Valoración del estadio de desarrollo puberal y edad de inicio.
  - Presencia de adrenarquia prematura.
  - Presencia de ginecomastia, criptorquidia, tamaño del pene y volumen testicular en varones.
  - Edad de la menarquia y presencia de posibles irregularidades menstruales en las niñas.
- Exploración neurológica:
  - Signos de retraso psicomotor: suelen estar presentes en la obesidad sindrómica.
  - Signos de focalidad neurológica o afectación central: indicativos de posible lesión hipotálamo-hipofisaria.

## **Pruebas complementarias**

La práctica totalidad de guías de práctica clínica recomiendan realizar de manera rutinaria una analítica general que incluya la determinación en ayunas de glucosa, perfil lipídico (colesterol total, colesterol-HDL, colesterol-LDL y triglicéridos), función hepática (aspartato aminotransferasa [AST/GOT] y alanina aminotransferasa [ALT/GPT]) y función renal (creatinina y urea). Más del 80% de los programas de práctica clínica de la obesidad también recomiendan la determinación de insulina en ayunas y de la función tiroidea (hormona estimulante de la tiroides [TSH] y tiroxina libre [T4L]), así como descartar un hiperandrogenismo bioquímico si existe clínica acompañante (irregularidad menstrual, acné y/o hirsutismo). También sugieren la realización de un estudio del sueño si existe clínica sugerente de SAOS. Entre el 50 y el 80% de las guías, proponen la determinación de hemoglobina glicosilada (HbA1c), que puede ser útil como alternativa a la glucosa en ayunas, y de la 25-Hidroxivitamina D (25OHD), siendo ésta la determinación analítica rodeada de mayor controversia (140).

Es particularmente necesario profundizar en el estudio de las alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono, mediante la realización de un test de tolerancia oral de glucosa, cuando además del sobrepeso, concurren 2 ó más de los siguientes criterios:

- Historia familiar de diabetes *mellitus* tipo 2 en primero o segundo grado.
- Etnia de alto riesgo (negra, latina, asiática, nativo americano, islas del Pacífico).
- Signos o condiciones asociadas a resistencia a la acción de la insulina (*acantosis nigricans*, hipertensión arterial, dislipemia, síndrome de ovario poliquístico [SOP] o pequeño para la edad gestacional [PEG]).
- Historia materna de diabetes o diabetes gestacional.

Se recomienda iniciar el estudio a los 10 años o antes si se ha iniciado el desarrollo puberal. Debe repetirse al menos cada 3 años mientras persistan los factores de riesgo (74).

Dentro de las pruebas de imagen, la ecografía abdominal puede tener utilidad ante la sospecha de esteatosis hepática no alcohólica (141). Además, es aconsejable realizar una radiografía de mano-muñeca izquierdas para

determinar la edad ósea debido a la implicación de la obesidad en el crecimiento y el desarrollo puberal de los niños (142).

## **6) Tratamiento y prevención**

El tratamiento de la obesidad en el niño y el adolescente debe estar basado principalmente en intervenciones que modifiquen su estilo de vida hacia un modelo más saludable y que le permita conseguir la pérdida del exceso de peso y el posterior mantenimiento ponderal para lograr un IMC dentro de los límites aceptables. Estas intervenciones se distribuyen en tres grupos diferentes: el tratamiento cognitivo-conductual, la intervención dietética y el aumento de la actividad física. Las intervenciones terapéuticas no deben ser realizadas exclusivamente en el paciente con obesidad, sino que es deseable un abordaje familiar, consiguiendo la inclusión en el programa y la aceptación de los cambios de estilo de vida por todos y cada uno de los miembros de la familia que servirán de apoyo a nuestro paciente. Los tratamientos farmacológicos y quirúrgicos disponibles, actualmente, constituyen una alternativa excepcional en aquellos pacientes que no han logrado una modificación hacia hábitos de vida saludables.

La tendencia al alza de la prevalencia de la obesidad en los últimos años puso de manifiesto la necesidad de crear intervenciones institucionales para coordinar su prevención. En España, desde el año 2005, se lleva a cabo la estrategia NAOS (Nutrición, Actividad Física y Prevención de la Obesidad) que, siguiendo la línea de los organismos sanitarios internacionales (Organización Mundial de la Salud y Unión Europea, entre otros), tiene como meta invertir la tendencia de la prevalencia de la obesidad mediante intervenciones, basándose en la evidencia científica y en todos los ámbitos (familiar, educativo, empresarial, sanitario, laboral, comunitario), que promueven y facilitan una alimentación saludable y la práctica de actividad física (143). En el año 2011, la Estrategia NAOS fue consolidada e impulsada por la Ley 17/2011, de 5 de julio, de seguridad alimentaria y nutrición.

Se recomienda extender las medidas preventivas a todos los niños y adolescentes con IMC normal, iniciando las acciones terapéuticas en los

pacientes con obesidad en función de su exceso de peso y de sus comorbilidades.

### **Tratamiento cognitivo-conductual (TCC)** (144)

La modificación del estilo de vida dirigido a la dieta saludable y al aumento de la actividad física debe facilitarse con técnicas conductuales como la automonitorización y el control de estímulos.

La indicación aislada por parte del médico de la necesidad del descenso ponderal es muy poco eficaz, siendo indispensable que el paciente encuentre una motivación antes de iniciar el tratamiento. Debemos llevar al paciente a un autocuestionamiento en el que visualice sus motivos reales para desear el descenso de peso y que éstos no queden sólo en el aspecto físico y, además, alejarle de expectativas irreales que, al no ser alcanzadas, conducirán al paciente a sentimientos de frustración y al abandono del tratamiento.

Uno de los métodos para motivar al paciente es la entrevista motivacional. Mediante esta entrevista ayudaremos al paciente a identificar los hábitos inadecuados, incongruentes con su motivación de perder peso, y a vencer la reticencia a iniciar el cambio de estos hábitos.

El TCC introduce en la realidad del paciente qué cosas deben cambiar y cómo puede conseguirlo. El paciente debe identificar sus conductas, pensamientos y sentimientos que le arrastran a unos malos hábitos alimentarios y de sedentarismo, de modo que pueda cambiarlos por otros más beneficiosos para llevar una vida saludable.

Dentro del TCC destacan las siguientes intervenciones:

- *Técnicas de autocontrol:* autoobservación, identificación de situaciones desencadenantes de ingesta alimentaria (ver la televisión, salir con amigos, etc.), establecimiento de metas realistas y control de estímulos (comer sentado, despacio, sin distracciones, registro de comida, levantarse de la mesa al comer).
- *Reestructuración cognitiva:* conocimiento de los propios pensamientos y emociones y su relación con la ingesta alimentaria; detección, análisis y cambio de pensamientos automáticos negativos irracionales; y sustituir las creencias erróneas por ideas más adecuadas.

- *Focos de trabajo:* mejorar la autoestima y la actitud ante las críticas; valoración de las fortalezas; y reforzar la autoeficacia, la imagen corporal y los logros conseguidos.
- *Desarrollo de otras habilidades de gestión de dificultades:* aprender conductas alternativas en vez de la ingesta; terapia dirigida al estrés y la regulación de afectos; entrenamiento en habilidades sociales, asertividad, solución de problemas; y prevención e interpretación de recaídas.
- *Seguimiento y evolución:* reevaluación de los cambios producidos y mantenidos en el tiempo.

### **Intervención dietética**

Consiste principalmente en organizar y equilibrar la alimentación diaria de manera que la ingesta calórica y de macronutrientes se distribuya uniformemente a lo largo del día, sin que existan periodos prolongados de ayuno, y revertir una dieta que, generalmente, suele estar basada en alimentos altamente calóricos con escaso valor nutricional, por otra compuesta de alimentos con alto valor nutricional y efecto saciante, pero con menor aporte calórico (145).

Para ello se establece la necesidad de disminuir la ingesta de alimentos ricos en grasa y alimentos procesados y aumentar la ingesta de frutas y verduras. Se debe indicar la realización de 3 comidas principales (desayuno, comida y cena), que contengan los aportes mayoritarios de macronutrientes, junto con dos ingestas menores (media mañana y merienda) basadas en lácteos, frutas y cereales. Se evitará la ingesta de alimentos fuera de estos turnos de comida (ingesta extemporánea), que no suelen aportar valor nutricional, pero sí un gran exceso calórico. Las bebidas con azúcares añadidos deben evitarse ya que no tienen ningún valor nutricional y fomentan la ingesta excesiva. La toma de líquidos consistirá en agua y leche hasta completar los aportes lácteos diarios recomendados, evitando también los zumos de frutas, siendo preferible comer frutas enteras (145).

Para la elección de los alimentos a consumir se puede utilizar una dieta basada en la *Traffic Light Diet* (TLD) en la que los alimentos se clasifican, de acuerdo con la pirámide alimentaria, en: verde (alimentos aconsejados que se

pueden tomar libremente), amarillo (alimentos restringidos que se pueden comer, pero en la cantidad y frecuencia recomendadas) y rojo (alimentos de consumo ocasional) (146).

El paciente debe disminuir la velocidad de la ingesta para conseguir dos efectos beneficiosos que van unidos. El comer más lentamente favorece la aparición más temprana de la sensación de saciedad y eso conlleva la disminución de cantidad de comida ingerida y, por lo tanto, de la ingesta calórica, sin la necesidad de implementar una dieta restrictiva que puede incrementar el riesgo de abandono por parte del paciente (145).

Aunque es un hecho infrecuente, ante la puesta en marcha de la intervención dietética, el profesional sanitario, así como los cuidadores principales del paciente, deberán mantenerse alerta ante la posible aparición de factores de riesgo o signos de trastornos de la conducta alimentaria (9).

### **Actividad física y disminución del sedentarismo** (17)

Junto con el cambio en los hábitos dietéticos es necesario el aumento de la actividad física diaria. El paciente debe realizar al menos una hora diaria de ejercicio físico acorde a sus capacidades e intereses, iniciándolo a un ritmo e intensidad plausible y que le permitirá aumentar progresivamente en intensidad y duración conforme su forma física mejore, reforzando positivamente el resto de las intervenciones. Además, es recomendable aumentar la actividad física proveniente de actividades cotidianas como fomentar formas de ocio activo, las tareas domésticas, realizar los trayectos caminando y subir y bajar escaleras.

Asimismo, el aumento de la actividad física debe ir unido a la disminución del sedentarismo, limitando las horas de televisión y videojuegos; retirando televisión, videoconsolas y ordenadores de la habitación del paciente y, favoreciendo su inclusión en actividades deportivas y de ocio al aire libre.

### **Tratamiento farmacológico**

No existe ningún tratamiento farmacológico aceptado por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) en menores de 18 años, aunque cada vez es más generalizado el empleo de la metformina en pacientes con obesidad fuera de indicación, puesto que la única indicación aceptada para este fármaco por la

EMA en el momento actual en la población infanto-juvenil es la presencia de DM2 en mayores de 10 años.

En adolescentes con obesidad y comorbilidades graves que no han respondido al tratamiento basado en la modificación del estilo de vida se puede valorar el tratamiento con orlistat (120 mg con el desayuno, la comida y la cena), sin abandonar las indicaciones de cambio dietético y aumento de actividad física, tal y como aparece en las recomendaciones de la Guía de Práctica Clínica sobre la Prevención y el Tratamiento de la Obesidad Infantojuvenil. El orlistat es un inhibidor de la lipasa pancreática y gástrica que inhibe la absorción de la grasa de la dieta y que, colateralmente, impide la absorción de las vitaminas liposolubles. Aun así, el empleo de orlistat no está aprobado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ni por la EMA para su uso en menores de 18 años, aunque sí por la FDA en EE.UU. (9,147).

### **Tratamiento quirúrgico**

La cirugía bariátrica (148) debe quedar reservada sólo para adolescentes con obesidad muy grave ( $\text{IMC} > 40 \text{ kg/m}^2$ ) junto con alguna comorbilidad grave o con obesidad extrema ( $\text{IMC} > 50 \text{ kg/m}^2$ ), en los que hayan fracasado todas las posibilidades terapéuticas previas mantenidas al menos durante 6 meses. Además, es necesario asegurar que el adolescente haya alcanzado la suficiente madurez física, para que la intervención no interfiera en su crecimiento y desarrollo, así como psicológica, que le permita comprender los riesgos y beneficios de la cirugía. Asimismo, el adolescente debe contar con un entorno familiar bien estructurado que le apoye durante y después de la intervención. La cirugía bariátrica debe ser llevada a cabo por profesionales especializados en este tipo de intervención y en centros sanitarios que cuenten con un equipo multidisciplinar que mantenga el seguimiento posterior de estos pacientes para asegurar su eficacia y minimizar los posibles efectos secundarios.

## **7) Seguimiento y pronóstico**

El abandono del seguimiento es el factor más limitante en el tratamiento de la obesidad infanto-juvenil y puede reducir los beneficios terapéuticos, aunque continúa estando insuficientemente caracterizado. El abandono del seguimiento comunicado en diferentes estudios en niños y adolescentes con obesidad varía del 4% al 83%, pero en la mayoría de ellos la tasa de abandono es elevada (149).

La pérdida de peso durante el tiempo que dura la intervención terapéutica es un factor importante para evitar el abandono del seguimiento en cada visita debido al deseo del paciente de obtener rápidos resultados y, al no conseguirlos, puede desembocar en un proceso de desmotivación que lo lleve al incumplimiento de las recomendaciones y, posteriormente, al abandono del seguimiento (150). Tanto los pacientes como las familias expresan una escasa conciencia de enfermedad en relación con la obesidad, la cual no interpretan como un factor de riesgo para su salud presente y futura, lo que dificulta en muchas ocasiones el inicio de la intervención terapéutica y la posterior adherencia a un programa para la pérdida de peso (151,152). Esto último, además, está relacionado con la aparición precoz de una falsa sensación de curación por parte del paciente que le hace abandonar el seguimiento antes del momento adecuado y es un factor de riesgo de recaída y aumento ponderal nuevamente. La intervención terapéutica debe iniciarse lo antes posible para aumentar la posibilidad de obtener buenos resultados y, se sugiere, debe mantenerse el seguimiento clínico durante al menos 3 años, independientemente de la pérdida de IMC, para mantener esos resultados (153).

Al ser los pacientes menores de edad, varios factores de origen parental (factores comportamentales favorecedores de obesidad, síntomas depresivos, separación/divorcio, nivel socioeconómico, nivel educativo) influyen de forma determinante a corto y largo plazo en la adherencia del niño y del adolescente con obesidad al seguimiento clínico y el tratamiento conservador (154–156). Además, en la mayoría de los casos, los padres de niños que interrumpen el seguimiento describen múltiples factores desmotivadores, problemas para programar las visitas (en parte debido a la distancia entre su domicilio y el



centro sanitario), experimentan insatisfacción con la disponibilidad y la idoneidad de los servicios ofrecidos, tienen expectativas de atención insatisfechas y consideran que no es necesario más seguimiento (155). Todos estos problemas pueden acrecentarse con la separación de los padres, hecho que se mantiene al alza en nuestro país. En el año 2017, se produjeron en España 2,2 rupturas legales de pareja por cada 1000 habitantes, representando una subida del 1% interanual de divorcios, separaciones y nulidades matrimoniales, contabilizándose 102341 casos en total, según el Instituto Nacional de Estadística (INE) (157).

La evaluación de la familia antes del inicio de la intervención terapéutica para el control del peso del niño y el adolescente podría ayudar a adaptar las opciones de tratamiento cuando nos encontramos padres con psicopatología o alguno de los factores comentados y priorizar la resolución de los problemas que pueden tener un impacto adverso en el funcionamiento familiar (154,156). Una vez iniciada la intervención terapéutica son necesarias estrategias para abordar el desgaste, mejorar la motivación para el tratamiento, desarrollar habilidades para la resolución de problemas (por ejemplo, relacionados con la programación de visitas, absentismo laboral y escolar) y minimizar el impacto de posibles barreras físicas (por ejemplo, distancia y coste del desplazamiento). Aunque existen varias estrategias que son prometedoras (por ejemplo, apoyo a distancia, entrevistas motivacionales) desde el nivel terciario (155), el tratamiento de la obesidad pediátrica en conjunción con la atención primaria se hace ver necesario tanto a nivel individual como comunitario (158,159).

El mantenimiento ponderal después del tratamiento conservador eficaz es muy complicado. Es necesario asumir la obesidad como una patología crónica que, como tal, precisa ser abordada ajustando unas expectativas reales tanto de parte de los pacientes como de los médicos (160).

## **B. PUBERTAD Y CRECIMIENTO EN EL PACIENTE CON OBESIDAD**

El tamaño y la composición corporales cambian fisiológicamente a medida que los niños crecen y desarrollan la pubertad dependiendo del sexo, afectando a todos los tejidos corporales y, por lo tanto, también al tejido adiposo (161). Esto también ocurre en condiciones patológicas como la obesidad, con la particularidad de que, en esta condición, la relación es bidireccional y el acúmulo excesivo de tejido adiposo influye en el crecimiento y el patrón de maduración del esqueleto durante la infancia (162), así como en el momento de los hitos del desarrollo puberal (163).

### **Pubertad**

Es un proceso biológico que consiste en la adquisición de la maduración sexual y la fertilidad mediante el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios y la maduración completa de las gónadas y glándulas suprarrenales. Además, al final de la pubertad el sujeto presenta su pico de masa ósea, grasa y muscular y alcanza su talla adulta definitiva (164). El inicio de la pubertad está marcado por la información genética del individuo, pero esta información es modulada por una serie de factores ambientales: alimentación, disruptores endocrinos, ciclos luz-oscuridad, lugar geográfico, estímulos psíquicos y sociales (165). Además, existe una elevada variabilidad entre individuos y diferentes etnias en el momento de aparición y en el ritmo de progresión de la pubertad, por factores que aún no están claramente identificados (164). El primer acercamiento histórico en la relación entre obesidad y desarrollo puberal se llevó a cabo con la descripción del Síndrome de Fröhlich o distrofia adiposo genital, hace ya más de 100 años, caracterizado principalmente por la presencia de obesidad e hipogonadismo hipogonadotrópico en adolescentes, sobre todo de sexo masculino (166).

La mayoría de los estudios relacionan la obesidad con un inicio más temprano de la pubertad en las niñas, coincidiendo el aumento de la prevalencia de obesidad infanto-juvenil en el mundo con la tendencia secular a un inicio cada vez más temprano del desarrollo puberal y la menarquia (167). El aumento del porcentaje de grasa corporal o del IMC en las niñas predice la

tendencia de un desarrollo puberal y una menarquia más tempranas (168). Esta relación se observa independientemente del momento de la infancia en la que se produce el aumento de IMC, incluso si ocurre en edades tempranas y luego el IMC se normaliza (169). Uno de los principales factores implicados en esta relación es la leptina, que tiene efectos directos sobre el aumento de la secreción de gonadotropinas. Otro factor que parece influir en la relación entre la obesidad y la aceleración de la maduración sexual en las niñas podría ser la hiperinsulinemia asociada que puede estimular la producción de esteroides sexuales (170).

No obstante, en los varones con obesidad existe variabilidad en el momento de inicio del desarrollo puberal, existiendo pacientes que presentan un inicio precoz y otros un inicio retardado, con estudios que sustentan ambas observaciones (171–174).

### **Crecimiento**

El crecimiento durante la infancia y la adolescencia sucede a diferente ritmo según la etapa vital en la que se encuentre el sujeto y se ve influenciado por diversos factores genéticos, hormonales y nutricionales.

En la etapa prepuberal, los niños con obesidad manifiestan una mayor velocidad de crecimiento y una maduración esquelética acelerada (82), influidas por el aumento de los niveles de leptina, insulina, andrógenos suprarrenales, factor de crecimiento similar a la insulina tipo I (IGF-I), proteínas transportadoras de IGF (IGFBPs) y proteína transportadora de hormona de crecimiento (GHBP) (83). Además de los factores de crecimiento, el aumento de la aromatización de los andrógenos hacia estrógenos, en el tejido adiposo, es uno de los principales mecanismos del incremento del crecimiento en la obesidad. A todos estos factores, se añade el aumento de los niveles de insulina, como consecuencia de la resistencia a la acción de la insulina secundaria a la obesidad, que puede actuar sobre los receptores de IGF-I y estimular el crecimiento (170). La leptina también aparece como un factor mediador del aumento del crecimiento en la obesidad, capaz de estimular la proliferación y diferenciación de los condrocitos en la placa de crecimiento (175). Sin embargo, los niveles de GHBP, IGF-I e IGFBP-3 se reducen progresivamente conforme avanza la pubertad, disminuyendo igualmente la

velocidad de crecimiento y la progresión de la maduración esquelética produciéndose un crecimiento cuantitativamente menor durante el “estirón puberal” en el paciente con obesidad (82–84).

### **III. HIPÓTESIS**

En la atención a los niños y adolescentes con obesidad en el entorno de atención especializada, el seguimiento clínico se mantiene durante un tiempo limitado debido a la elevada tasa de abandono; si bien, con la adecuada implicación por parte del paciente y la familia es posible la pérdida ponderal y la mejoría de las comorbilidades metabólicas, entre las cuales la hiperinsulinemia es la primera en aparecer, desempeñando una función relevante en el desarrollo de ulteriores comorbilidades.

## IV. OBJETIVOS

- 1) Describir en situación basal las características clínicas y metabólicas, así como de las comorbilidades asociadas, de una cohorte de 1300 pacientes que acuden a una consulta especializada de obesidad en un hospital terciario.
- 2) Analizar la evolución de estos pacientes como resultado de la intervención terapéutica en cuanto a su IMC y a las comorbilidades asociadas, así como cuál es la duración del seguimiento y el índice de abandono del seguimiento y cuáles son sus causas.
- 3) Evaluar el porcentaje de pacientes que consiguen una pérdida ponderal intensa ( $> -1,5$  SDS de IMC y/o  $>10\%$  peso) y estudiar los cambios metabólicos producidos en estos pacientes, la seguridad nutricional tras la pérdida ponderal intensa, el grado de crecimiento durante este periodo de pérdida y el grado de mantenimiento o recuperación ponderal posterior.
- 4) Estudiar la influencia de la obesidad sobre el crecimiento somático y la pubertad.

## **V. PACIENTES**

### **A) SITUACIÓN BASAL**

La muestra poblacional estudiada estaba compuesta por 1300 pacientes remitidos al Servicio de Endocrinología del Hospital Infantil Universitario Niño Jesús para valoración endocrinológica por obesidad, definida como un IMC  $\geq 2$  SDS para su edad y sexo (124).

Fueron excluidos aquellos pacientes en los que se objetivó la existencia de patología orgánica concomitante o síndrome polimalformativo con obesidad entre sus rasgos más característicos, así como aquellos pacientes portadores de mutaciones monogénicas con acción deletérea conocida en la vía de señalización leptina-melanocortina [principalmente del receptor de melanocortina número 4 (*MC4R*), *POMC*, *PCSK1*, *LEPR*] o en otros genes que se han confirmado implicados en la patogenia de la obesidad, CNVs halladas mediante estudio MLPA y cambios epigenéticos (alteraciones en las histonas y la metilación del ADN) (22,176–178). Las características de los pacientes se detallan en la sección de resultados.

Todos los pacientes y sus padres/tutores recibieron la información pertinente y dieron su consentimiento a la participación en el estudio de acuerdo con los requisitos del Comité de Ética, que confirió su aprobación del estudio en el contexto de los Proyectos FIS (PI06/90658 (2007-2008); PI09/91060 (2010-2011); PI10/700747 (2011-2013); PI13/02195 (2014-2016); PI16/00485 (2017-2019)).

### **B) SUBGRUPO DE PACIENTES SOMETIDOS A TEST DE TOLERANCIA ORAL A GLUCOSA (TTOG)**

Se realizó un TTOG (1,75 g/kg, máximo de 75 g) para la determinación de glucemia e insulinemia en ayunas y a los 30, 60 y 120 minutos en 808 pacientes.

Los pacientes se clasificaron según su alteración del metabolismo de los hidratos de carbono de acuerdo con los criterios ADA 2019 (179) como: alteración de glucemia en ayunas (AGA; n=80), intolerancia a hidratos de carbono (IHC; n=75), AGA+IHC (n=29) o normoglucémicos (NO; n=624).

También se cuantificó el número de pacientes con AGA de acuerdo con el criterio de la OMS (glucemia  $\geq 110$  mg/dl) (180,181). Se compararon entre grupos: 1) los cocientes de variación de insulinemia/glucemia a los 30 y 120 minutos; 2) los índices de disposición a 30 y 120 minutos; 3) los índices HOMA y WBISI; 4) las áreas bajo la curva (AUC) de insulinemia y glucemia, su cociente y 5) perfil lipídico y uricemia.

La influencia de la hiperinsulinemia (RI) en ayunas (182) en los parámetros estudiados también se exploró según el estadio puberal (n=120 PRE / n=230 PUB) frente a pacientes que no presentaban RI ni en ayunas ni tras la ingesta de glucosa (n=191 PRE / n=126 PUB) (182).

Los pacientes además se clasificaron de acuerdo con el momento del TTOG correspondiente con su nivel máximo de insulinemia como PRECOZ (n=353, insulinemia pico a 30'), MEDIO (n=282, insulinemia pico a 60') o TARDÍO (n=173, pico insulinemia a 120'). Se estableció comparación entre grupos respecto a su IMC, ácido úrico, perfil lipídico, HOMA y WBISI, áreas debajo de la curva (AUC) para glucemia (AUCg) e insulinemia (AUCi) e índices insulinogénico y de disposición oral (ODI) a los 30 y 120 minutos.

Se realizó una evaluación comparativa entre los 800 pacientes de este subgrupo en los que era conocido el IMC parental (definiendo obesidad como  $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$  (183)), clasificándose según existiera obesidad en ninguno de los progenitores (NO; n=347) o al menos en algún progenitor (OB; n=453), diferenciando posteriormente en estos últimos entre un único progenitor con obesidad (1-Ob; n=336) o ambos progenitores (2-Ob; n=117). En los casos con un progenitor con obesidad, se diferenció si ésta estaba presente en el padre (P; n=185) o la madre (M; n=151).

### **C) PACIENTES GRANDES PERDEDORES**

Subgrupo compuesto por 252 pacientes (19,4% de la población total) que consiguieron una disminución  $> -1,5$  SDS de IMC y/o  $> 10\%$  de su peso corporal durante su seguimiento respecto a la situación basal (**B**).



## VI. MÉTODOS

### Evaluación basal y seguimiento

Los 1300 pacientes fueron seguidos clínicamente en la consulta de Obesidad del Servicio de Endocrinología del Hospital Infantil Universitario Niño Jesús con una frecuencia de visitas estructurada de la siguiente manera:

- Visita inicial.
- Primera revisión al mes.
- Revisiones trimestrales durante el primer año.
- Revisiones semestrales tras el primer año.

Durante el seguimiento se llevó a cabo una intervención terapéutica basada en tres componentes:

- Tratamiento conductual: consistente en adquisición de habilidades para conseguir la modificación de conducta, basadas en el condicionamiento clásico, en el análisis del refuerzo y en terapia cognitiva dirigida a la identificación y control de los pensamientos negativos automáticos.
- Ejercicio físico: consistente en la realización diaria de una hora de juego o ejercicio aeróbico de intensidad creciente.
- Reorganización alimentaria: empleando una dieta normocalórica adecuada en composición y distribución a las características de cada paciente.

Los aspectos analizados y los datos considerados en cada uno de los momentos de seguimiento fueron los siguientes:

#### 1) Situación basal (B):

- Historia clínica y exploración física completa.
- Situación de la unidad familiar.
- Antropometría (talla, peso, cálculo del IMC [peso/talla<sup>2</sup>], perímetro de cintura).
- Estadio de desarrollo puberal según criterios de Tanner.
- Registro de tensión arterial (sistólica y diastólica).
- Hábitos dietéticos y de ejercicio físico:

- Ingesta extemporánea.
- Ingesta compulsiva.
- Realización de ejercicio físico diario.
- Exámenes complementarios:
  - **Análisis de sangre** tras 12 horas de ayuno, entre las 8 y las 9 a.m.:
    - **Hemograma.**
    - **Bioquímica básica:** Glucosa, urea, creatinina, ácido úrico, proteínas totales, albúmina, GOT, GPT, LDH, GGT, bilirrubina total, calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, sodio, potasio y cloro.
    - **Lipidograma:** colesterol total, fracciones de colesterol (LDL y HDL) y triglicéridos.
    - **Insulina y HbA1c.**
  - **Test de tolerancia oral de glucosa (TTOG)**, administrando 1,75 gramos (g) de glucosa por kilogramo de peso (máximo 75 g) con determinación de glucosa e insulina a los 30, 60 y 120 minutos, en caso de:
    - IMC > +3 SDS.
    - Antecedentes familiares de DM2.
    - *Acantosis nigricans*.
    - Grupo étnico de riesgo (hispano, afroamericano).
    - Alteración de glucemia en ayunas (>100 mg/dl).
  - **Radiografía de mano-muñeca izquierdas** (para valoración de edad ósea [método comparativo de Greulich & Pyle) (184) y pronóstico de talla adulta [método de Bayley y Pinneau]) (185).
  - **Ecografía abdominal** (para determinación de eventual presencia de esteatosis hepática) realizada solo en caso de:
    - Hepatomegalia.
    - Transaminasas, bilirrubina o enzimas de colestasis elevadas.
    - Colesterol total o LDL elevado y/o HDL disminuido.

## 2) Aspectos evolutivos

### 2.1) Finalización del seguimiento (F):

- Motivo de finalización del seguimiento.
- Duración total del seguimiento en años decimales.
- Antropometría en la última visita disponible (talla, peso, cálculo del IMC [peso/talla<sup>2</sup>], perímetro de cintura).
- Situación del IMC final.
- Evolución en los hábitos dietéticos y ejercicio físico:
  - Ingesta extemporánea.
  - Ingesta compulsiva.
  - Realización de ejercicio físico diario.
- Exámenes complementarios en la última visita disponible:
  - **Análisis de sangre** en situación de ayuno, a primera hora de la mañana:
    - **Hemograma.**
    - **Bioquímica básica:** Glucosa y ácido úrico.
    - **Lipidograma:** colesterol total, fracciones de colesterol (LDL y HDL) y triglicéridos.
    - **Insulina y HbA1c.**

### 2.2) Reinicio de visitas en consulta y su evolución posterior (RC):

- Tiempo entre la finalización del seguimiento y el reinicio.
- Motivo del reinicio del seguimiento.

### 2.3) Índice de abandonos precoces (tras la visita inicial).

### 2.4) Evolución del IMC-SDS durante el seguimiento en todos los pacientes (a los 6 meses, 12 meses y posteriormente de manera anual hasta F).

En los pacientes grandes perdedores se añadió un tiempo de análisis coincidiendo con la consecución de la reducción (**R**) de su IMC ( $> -1,5$  SDS) y/o de su peso ( $> 10\%$  en kg):

- Tiempo hasta conseguir **R**.
- Antropometría (talla, peso, cálculo del IMC [peso/talla<sup>2</sup>], perímetros de cintura y cadera, índice cintura/cadera).
- Registro de tensión arterial.
- VC durante el periodo de pérdida.
- Tiempo desde **R** hasta la finalización del seguimiento.
- Evolución del IMC-SDS tras **R** (a los 6 meses, al año y posteriormente anual hasta la finalización del seguimiento).
- Riesgo de desarrollo de trastorno de la conducta alimentaria (TCA).
- Exámenes complementarios:
  - **Hemograma. Perfil férrico** (hierro, ferritina y transferrina).
  - **Bioquímica básica:** Glucosa, ácido úrico, proteínas totales, albúmina, GOT, GPT, GGT, calcio, fósforo y fosfatasa alcalina.
  - **Lipidograma:** colesterol total, fracciones de colesterol (LDL y HDL) y triglicéridos.
  - **Función tiroidea** (T4 libre, TSH).
  - **IGF-I e IGFBP-3.**
  - **Insulina y HbA1c.**
  - **Marcadores nutricionales:** prealbúmina, proteína fijadora de retinol (RBP), vitamina A y vitamina E eficaz.

### 3) Desarrollo puberal y crecimiento

- Edad de la adrenarquia.
- Edad de la menarquia.
- Edad de inicio del desarrollo puberal (correspondiente al estadio de Tanner II).
- Edad de finalización del desarrollo puberal (correspondiente al estadio Tanner V).
- Antropometría (talla, peso, cálculo del IMC [peso/talla<sup>2</sup>]) en estadio puberal II y V de Tanner.
- Duración y magnitud de la ganancia de talla durante el desarrollo puberal (“estirón puberal”).

- Velocidad de crecimiento (VC) durante el desarrollo puberal (Tanner II, III y IV).
- Talla diana ( $[\text{talla paterna} + \text{talla materna} \pm 13]/2$ ).
- Talla adulta ( $\text{VC} < 2 \text{ cm/año}$ ).
- *Radiografía de mano-muñeca izquierdas* (para valoración de edad ósea [atlas de Greulich & Pyle] y estimación de talla final [método de Bayley y Pinneau]) en estadio puberal Tanner II.

## Registro y transformación de parámetros clínicos

Edad cronológica (EC): Se transformó a expresión decimal para su empleo estadístico.

Edad ósea (EO): Valorada según el método de Greulich y Pyle (G&P) (184). Posteriormente, su valor fue transformado a expresión decimal para su empleo estadístico. Asimismo, se calculó la diferencia entre la edad ósea y la edad cronológica (adelanto de EO).

Talla genéticamente determinada (TGD): se calculó, utilizando las tallas paterna y materna obtenidas de la misma manera que en los niños, mediante la siguiente fórmula:

$(\text{Talla paterna} + \text{Talla materna} + 13) / 2$  (en los varones)

$(\text{Talla paterna} + \text{Talla materna} - 13) / 2$  (en las mujeres)

Pronóstico de talla adulta: se calculó mediante el método de Bayley-Pinneau (B&P) (185).

Peso: Se determinó en una balanza electrónica Seca® con una sensibilidad de 0,1 Kg. En la población menor de dos años se empleó una báscula de precisión electrónica Seca® con una sensibilidad de 0,01 Kg.

Talla: Se registró en bipedestación y empleando un estadiómetro Harpenden Holtain Stadiometer® con una sensibilidad de 0,1 cm.

Longitud: Se registró la longitud vértice-talón en decúbito supino empleando un infantómetro.

Talla adulta: Se consideró como adulta la talla alcanzada al evidenciarse la ausencia de crecimiento (velocidad de crecimiento [VC] < 2 cm/año).

Índice de masa corporal (IMC): Se calculó empleando la siguiente fórmula:

$$\text{Peso (Kg)} / (\text{Talla [m]})^2$$

Los valores de peso, talla, VC, TGD, pronóstico de talla, talla adulta e IMC fueron transformados para su posible valoración estadística a “*standard deviation score*” (SDS) o valor Z. Se utilizaron para estandarización las referencias poblacionales del estudio semilongitudinal de Hernández et al. 1998 (124).

Perímetro de cintura (CIN): Se midió con cinta métrica de nylon, no extensible, con el sujeto en bipedestación. Medición en el punto medio entre el borde caudal de la última costilla y la cresta ilíaca a nivel del ombligo con la cinta en plano horizontal. Los valores fueron comparados con la referencia poblacional. La unidad de medida empleada fue el centímetro (186).

Tensión arterial (TA): Se registró el valor medio de TA sistólica (TAS) y diastólica (TAD) de tres determinaciones consecutivas realizadas con un tensiómetro digital (*Dinamap technology®*, *Carescape™ V100*) en sedestación y utilizando un manguito adecuado a la edad. La unidad de medida empleada fue el milímetro de mercurio (mmHg). Se definió como hipertensión arterial (HTA), la presencia de TAS ≥ 130 mmHg o TAD ≥ 85 mmHg, de acuerdo con los criterios de la *International Diabetes Federation* (IDF) del año 2007 para el diagnóstico de hipertensión en el contexto de síndrome metabólico (187).

Estadio puberal: Se determinó siguiendo los estadios de Tanner de desarrollo genital y tamaño testicular para varones y de desarrollo mamario para mujeres (188).

Clasificación de las alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono:

De acuerdo con los criterios de la Asociación Americana para el estudio de la Diabetes (ADA), se consideró la existencia de glucemia alterada en ayunas, cuando los niveles de glucemia en ayunas se encontraban entre 100 y 125 mg/dl; intolerancia a los hidratos de carbono cuando la glucemia era de 140-199 mg/dl tras 120 minutos del TTOG y diabetes *mellitus* cuando se comprobaba en 2 ocasiones una glucemia en ayunas igual o superior a 126 mg/dl o cuando ésta alcanzaba o superaba los 200 mg/dl a los 120 minutos en el TTOG. Adicionalmente, según los niveles de HbA1c, se consideró situación de riesgo de diabetes cuando ésta se encontraba entre 5,7% y 6,4%, y diabetes *mellitus*, cuando era igual o superior a 6,5% (179). La OMS define la alteración de glucemia en ayunas cuando ésta es igual o superior a 110 mg/dl (180,181).

Asimismo, de acuerdo con las cifras de insulinemia en el TTOG se consideró la existencia de hiperinsulinemia en cada uno de los puntos cuando aquella era  $\geq 15 \mu\text{U/ml}$  en situación basal y/o  $\geq 150 \mu\text{U/ml}$  a los 30 ó 60 minutos y/o  $\geq 75 \mu\text{U/ml}$  a los 120 minutos) (182).

Clasificación de las alteraciones del metabolismo lipídico y ácido úrico:

Se consideró la presencia de hiperuricemia, hipercolesterolemia total e hipercolesterolemia-LDL cuando los niveles séricos de ácido úrico, colesterol total y LDL superaban el límite superior normal establecido como referencia por el Laboratorio del Hospital Universitario Infantil Niño Jesús, donde se realizaron las pruebas analíticas (ajustados para edad y sexo (**Anexo I**)).

De acuerdo con los criterios de la IDF del año 2007 para el diagnóstico de síndrome metabólico (187) se consideró hipocolesterolemia-HDL un nivel sérico  $\leq 40 \text{ mg/dl}$  en pacientes menores de 16 años y  $\leq 40 \text{ mg/dl}$  (varones) o  $\leq 50 \text{ mg/dl}$  (mujeres) en pacientes mayores de 16 años e hipertrigliceridemia cuando los niveles séricos de triglicéridos igualaban o superaban 150 mg/dl.

#### Clasificación de la esteatosis hepática:

De acuerdo con el patrón ecográfico, se diferenció entre la presencia de esteatosis focal y difusa, estableciéndose tres grados de gravedad para esta última:

- Grado I / leve: el hígado es levemente hiperecogénico
- Grado II / moderado: el parénquima hepático es más hiperecogénico y existe una ligera disminución de la visualización de los vasos intrahepáticos y una leve atenuación posterior del sonido
- Grado III / grave: la ecogenicidad está muy aumentada y existe una visualización muy pobre de los vasos intrahepáticos, un borramiento del diafragma y una marcada atenuación posterior del sonido

#### Criterios para la definición de síndrome metabólico (SM):

De acuerdo con los criterios de la IDF del año 2007 (187), se estableció, entre los 10 y los 16 años, el diagnóstico de SM cuando la CIN era igual o mayor del percentil 90 (o límite de adulto, si es menor), junto a 2 ó más de:

- Triglicéridos  $\geq 150$  mg/dl
- HDL  $< 40$  mg/dl
- TAS  $\geq 130$  mmHg o TAD  $\geq 85$  mmHg
- Glucemia en ayunas  $\geq 100$  mg/dl o diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2).

Asimismo, en mayores de 16 años, se diagnosticó SM cuando la CIN era igual o mayor de 94 cm para varones e igual o mayor de 80 cm para mujeres, junto a 2 o más de:

- Triglicéridos  $\geq 150$  mg/dl o en tratamiento específico
- HDL  $< 40$  mg/dl (varones) o  $< 50$  mg/dl (mujeres) o en tratamiento
- TAS  $\geq 130$  mmHg o TAD  $\geq 85$  mmHg o en tratamiento específico
- Glucemia en ayunas  $\geq 100$  mg/dl o DM2.



## Metodología de determinaciones y transformación de parámetros bioquímicos

Lipidograma: Se determinó colesterol total, fracciones de colesterol (LDL y HDL) y triglicéridos mediante método colorimétrico enzimático (Beckman® AU680, Brea, California, EE.UU.).

Índice aterogénico (IA): Se calculó como el cociente entre las concentraciones séricas de LDL (mg/dl) y HDL (mg/dl).

Relación colesterol total/colesterol-HDL: Se calculó como el cociente entre las concentraciones séricas de colesterol total (mg/dl) y HDL (mg/dl).

Relación triglicéridos/colesterol-HDL: Se calculó como el cociente entre las concentraciones séricas de triglicéridos (mg/dl) y HDL (mg/dl).

Insulina: Los niveles séricos de insulina se determinaron mediante inmunoanálisis de quimioluminiscencia (Liaison® DiaSorin, Saluggia, Italia).

HbA1c: Se determinó mediante cromatografía líquida de alta resolución por intercambio iónico (D10TM, BIO-RAD, Hercules, California, EE.UU.).

Índice HOMA: Se empleó como índice de resistencia a la acción de la insulina y se calculó de acuerdo con la siguiente fórmula (69):

$$[\text{Glucemia basal (mg/dl)} \times \text{Insulinemia basal } (\mu\text{U/ml})] / 450$$

Índice de sensibilidad a la insulina corporal (WBISI): Se empleó como índice de sensibilidad a la acción de la insulina y se calculó de acuerdo con la siguiente fórmula (70):

$$\frac{10.000}{\sqrt{(\text{GlucemiaBasal} \times \text{InsulinemiaBasal} \times \text{GlucemiaMedia} \times \text{InsulinemiaMedia})}}$$

Glucemia media e insulinemia media corresponden a la media de los valores de glucemia e insulinemia en los distintos momentos del TTOG (0, 30, 60 y 120 minutos).

Área bajo la curva (AUC) de glucemia en el TTOG: Se calculó de acuerdo con la siguiente fórmula (71,72):

$$(0,25 \times \text{Glucemia basal}) + (0,5 \times \text{Glucemia } 30') + (0,75 \times \text{Glucemia } 60') + (0,5 \times \text{Glucemia } 120')$$

Área bajo la curva (AUC) de insulinemia: Se calculó de acuerdo con la siguiente fórmula (71,72):

$$(0,25 \times \text{Insulina basal}) + (0,5 \times \text{Insulina } 30') + (0,75 \times \text{Insulina } 60') + (0,5 \times \text{Insulina } 120')$$

Índice insulínogénico: Se empleó como la relación del incremento de la insulinemia a los 30 minutos del TTOG con el incremento de la glucemia en el mismo periodo y se calculó de acuerdo con la siguiente fórmula (73):

$$(\text{Insulinemia } 30' - \text{Insulinemia basal}) / (\text{Glucemia } 30' - \text{Glucemia basal})$$

Las unidades de medida empleadas para la glucemia y la insulinemia fueron mg/dl y  $\mu\text{U/ml}$ , respectivamente.

Oral disposition index (ODI): Se utilizó como una estimación simple de la función de las células  $\beta$  respecto a la sensibilidad a la insulina en niños y adolescentes con obesidad con tolerancia variable a la glucosa y se calculó de acuerdo con la siguiente fórmula (189):

$$(1/\text{Insulinemia basal}) \times [(\text{Insulinemia } 30' - \text{Insulinemia basal}) / (\text{Glucemia } 30' - \text{Glucemia basal})]$$

## VII. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico de los datos se realizó empleando la versión 15.0 del *software* SPSS® para entorno Windows (MapInfo Corporation, Troy, NY, EE.UU.) en un ordenador compatible.

Los niveles de los diferentes parámetros estudiados se expresan como media  $\pm$  desviación estándar (SD) o media  $\pm$  *score* de desviación estándar de la media (SDS) para aquellos parámetros normalizados respecto a valores poblacionales. En todos los casos se estableció como nivel de significación igual a  $p < 0,05$ .

Para la comparación de variables cualitativas entre dos grupos distintos se emplearon las tablas de contingencia y la prueba de Chi-cuadrado, aplicando la corrección de Yates cuando la muestra era menor de 200 individuos. Si alguna casilla de la tabla de contingencia presentaba menos de 5 individuos, se utilizó el test exacto de Fisher.

En el estudio de las diferencias entre variables categóricas en un mismo sujeto en dos momentos de estudio (p. ej. en situación basal y en la finalización del seguimiento) se utilizó el test de McNemar para datos pareados.

Se comprobó si el comportamiento de las variables numéricas seguía una distribución normal mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

En el caso de **variables que seguían una distribución normal**, las comparaciones entre las medias de dos grupos se realizaron mediante la prueba de la “t de Student” para muestras independientes.

Cuando las comparaciones se establecieron entre las medias de más de dos grupos, el método estadístico empleado fue el análisis de la varianza (ANOVA) para un factor, precedido de la comprobación de la homogeneidad de estas entre los grupos. En los casos en que no se podía rechazar la hipótesis de igualdad de varianzas, se realizaron las comparaciones *post-hoc* mediante la prueba de la F de Scheffé. En aquellos otros casos en los que se rechazaba la hipótesis de homogeneidad de varianzas entre grupos, las comparaciones se hicieron mediante el test de Welch, seguido del contraste *post-hoc* de Games-Howell.

El análisis de las diferencias entre las determinaciones de un parámetro en un mismo sujeto en dos momentos de estudio fue realizado mediante la prueba de la “t de Student” para muestras relacionadas.

Asimismo, la investigación de correlaciones entre parámetros cuantitativos se llevó a cabo mediante la determinación del coeficiente de correlación de Pearson ( $r$ ). En los casos en que se especifica, éste fue completado mediante la determinación de las correlaciones netas entre parámetros obtenidas por medio del análisis de sus correlaciones parciales tras controlar los factores de confusión estimados.

En el caso de **variables con distribución no normal**, las comparaciones entre las medias de dos grupos se realizaron mediante la prueba de la “U de Mann-Whitney”.

Para realizar comparaciones entre las medias de más de dos grupos, se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis.

Las diferencias entre las determinaciones de un parámetro en un mismo sujeto en dos momentos de estudio fueron analizadas mediante el Test de Wilcoxon para datos apareados.

El estudio de correlaciones se determinó mediante el coeficiente de correlación de Spearman ( $r$ ). En los casos en que se especifica, éste fue completado mediante la determinación de las correlaciones netas entre parámetros obtenidas por medio del análisis de sus correlaciones parciales tras controlar los factores de confusión estimados.

## **VIII. RESULTADOS**

### **1. SITUACIÓN BASAL (B) DE LA COHORTE COMPLETA DE ESTUDIO**

#### **1.1 DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS, ANTROPOMÉTRICOS Y CONDUCTUALES**

##### **Datos sociodemográficos**

Al inicio del seguimiento, la edad media en la que los pacientes consultaron por su obesidad fue de  $10,46 \pm 3,28$  años, sin embargo, la edad media en la que se refirió la intensificación de la obesidad fue  $6,25 \pm 3,09$  años pese a que, habitualmente, los progenitores referían percentiles elevados de peso desde la primera infancia, siendo particularmente evidente este hecho para los progenitores en 285 pacientes (24,5%).

Del total de 1300 pacientes, 614 (47,2%) eran de sexo femenino y, 686 (52,8%), de sexo masculino. Entre los pacientes en periodo prepuberal (Tanner I [693; 53,3%]) había 263 niñas (38%) y 430 niños (62%) mientras que entre los pacientes en periodo puberal (Tanner II o superior [607; 46,7%]) había 351 niñas (57,8%) y 256 niños (42,2%) ( $X^2$ : 51,28;  $p < 0,001$ ). La cohorte estaba principalmente formada por pacientes caucásicos ( $n=986$ ; 75,8%) e hispanos ( $n=247$ ; 19%) por lo que en el estudio se establecieron comparaciones entre estas dos etnias.

El probable desencadenante de la excesiva ganancia de peso estaba identificado por los progenitores en 372 pacientes (28,6% del total de la muestra). Entre los desencadenantes identificados cabe destacar la adquisición de malos hábitos higiénico-dietéticos en el 23,4% de estos pacientes, la presencia de alguna patología que limita la actividad diaria normal en el 10,8% y la separación parental en el 9,1%. Del total de pacientes, se disponen datos sobre el estado civil parental en 973 pacientes y en 262 de ellos (26,9%), los padres se encontraban separados o divorciados, refiriendo habitualmente una potencial influencia sobre el aumento ponderal.

### **Antropometría**

El IMC medio de la cohorte fue  $+4,01 \pm 1,49$  SDS, presentando 947 pacientes (72,8%) un IMC superior a +3 SDS. El IMC-SDS medio fue mayor en el grupo prepuberal frente al grupo puberal sin diferencias interétnicas (**Tabla 1**). El perímetro de cintura (CIN) estandarizado basal presentó una media de  $+4,15 \pm 1,59$  SDS. Del total de la cohorte estudiada (referencias disponibles en los 1132 pacientes mayores de 2 años), el 93,3% presentaba CIN superior a p90 (91,5% en pacientes entre 2 y 10 años y 94,6% en pacientes mayores de 10 años).

### **Factores conductuales relacionados con el desarrollo de obesidad**

En la visita inicial, se interrogó a los pacientes y a los padres de éstos sobre ingesta extemporánea, compulsividad en el momento de la ingesta y la realización de actividad física programada. Reconocieron llevar a cabo ingesta fuera de las comidas principales un 81,9% (926/1131), realizar una ingesta de manera compulsiva un 74% (801/1083) y no realizar ninguna actividad física programada un 74,7% (843/1129).

	Cohorte total (n=1.300)		valor p	Caucásicos (n=986)		Hispanos (n=247)		valor p (interetnias)	
	Prepuberal	Puberal		Prepuberal	Puberal	Prepuberal	Puberal	Prepuberal	Puberal
<b>n</b>	693 (53,3%)	607 (46,7%)	NS	525 (53,2%)	461 (46,8%)	130 (52,6%)	117 (47,4%)	NS	
<b>Sexo</b>	<b>F</b> 263 (38,0%) <b>M</b> 430 (62,0%)	<b>F</b> 351 (57,8%) <b>M</b> 256 (42,2%)	p < 0,001	<b>F</b> 192 (36,6%) <b>M</b> 333 (63,4%)	<b>F</b> 271 (58,8%) <b>M</b> 190 (41,2%)	<b>F</b> 56 (43,1%) <b>M</b> 74 (56,9%)	<b>F</b> 66 (56,4%) <b>M</b> 51 (43,6%)	NS	NS
<b>Edad (años)</b>	8,26 ± 2,54	12,96 ± 1,97	p < 0,001	8,47 ± 2,38	13,10 ± 1,94	7,68 ± 2,82	12,53 ± 2,05	< 0,05	< 0,01
<b>IMC-SDS</b>	4,21 ± 1,52	3,77 ± 1,43	p < 0,001	4,14 ± 1,42	3,71 ± 1,36	4,38 ± 1,84	3,81 ± 1,39	NS	NS
<b>Glucosa (mg/dl)</b>	91,65 ± 7,00	93,44 ± 6,70	p < 0,001	91,34 ± 7,08	93,27 ± 6,70	92,83 ± 6,58	94,17 ± 6,85	NS	NS
<b>HbA1c (%)</b>	5,45 ± 0,34	5,47 ± 0,30	NS	5,45 ± 0,34	5,45 ± 0,30	5,43 ± 0,34	5,53 ± 0,28	NS	NS
<b>Insulina (µU/ml)</b>	11,78 ± 6,94	17,19 ± 10,74	p < 0,001	11,47 ± 6,37	16,51 ± 10,44	13,01 ± 8,46	18,98 ± 11,39	< 0,05	< 0,05
<b>HOMA</b>	2,70 ± 1,65	4,01 ± 2,66	p < 0,001	2,63 ± 1,56	3,85 ± 2,63	2,99 ± 1,86	4,43 ± 2,67	< 0,05	< 0,05
<b>LDL-C (mg/dl)</b>	99,72 ± 26,31	93,36 ± 24,27	p < 0,001	99,87 ± 26,03	93,56 ± 24,42	101,97 ± 27,58	93,16 ± 24,30	NS	NS
<b>HDL-C (mg/dl)</b>	47,33 ± 11,10	43,93 ± 9,84	p < 0,001	47,83 ± 10,85	44,50 ± 9,99	45,34 ± 11,56	40,94 ± 8,51	<0,01	<0,001
<b>Triglicéridos (mg/dl)</b>	74,64 ± 44,34	85,63 ± 53,60	p < 0,001	72,75 ± 43,51	82,69 ± 53,78	82,61 ± 45,90	97,2 ± 54,40	< 0,01	< 0,01
<b>Ácido úrico (mg/dl)</b>	4,47 ± 0,92	5,28 ± 1,11	p < 0,001	4,51 ± 0,89	5,30 ± 1,05	4,30 ± 0,92	5,11 ± 1,12	< 0,05	< 0,05

**Tabla 1:** Comparación de la cohorte total y entre pacientes caucásicos e hispanos de acuerdo con su desarrollo puberal. *Abreviaturas:* F:

Femenino; **IMC:** Índice de masa corporal; **M:** Masculino; **NS:** No significativo; **SDS:** *Standard deviation score (Z-score)*. Los datos están expresados en media ± SD.

## 1.2 TALLA, MADURACIÓN ESQUELÉTICA Y PUBERTAD

### Talla y maduración esquelética

La talla media de la cohorte se situaba en  $+0,97 \pm 1,17$  SDS.

Existía en el conjunto de la muestra, una **aceleración de la maduración esquelética en B** de  $+0,89 \pm 1,10$  años respecto a la EC ( $p < 0,001$ ), que era más intensa en el sexo femenino, en los pacientes puberales, en los pacientes hispanos y en los pacientes con hiperinsulinemia basal (**Tabla 2**).

En el conjunto de la cohorte **la talla en B superaba a la TGD** en  $+1,32 \pm 1,18$  SDS ( $p < 0,001$ ). Este hipercrecimiento respecto a la TGD era más intenso en los pacientes varones, en los prepuberales y en los hispanos. Pese a tener una mayor aceleración de la maduración esquelética, el incremento de talla sobre la TGD no era superior en los pacientes con hiperinsulinemia basal frente a los pacientes sin hiperinsulinemia basal (**Tabla 2**).

En el conjunto de la cohorte en B, **la talla final estimada mediante B&P era significativamente superior a la TGD** en  $+0,57 \pm 1,29$  SDS (equivalente a  $+4,00 \pm 9,05$  cm) ( $p < 0,001$ ). Esta observación era superior en los pacientes varones, en los prepuberales y en los hispanos. Pese al mayor adelanto de EO en los pacientes hiperinsulinémicos, la diferencia de la talla proyectada mediante B&P sobre la diana no era significativamente superior respecto a los pacientes normoinsulinémicos (**Tabla 2**).

Aunque débil, se demostró correlación positiva entre el IMC-SDS basal y la aceleración de la maduración esquelética en B ( $r=0,10$ ;  $p < 0,01$ ) y el hipercrecimiento en B respecto a la TGD ( $r=0,14$ ;  $p < 0,001$ ). No se demostró correlación entre la edad de intensificación de la obesidad y ninguno de los parámetros estudiados en relación con el crecimiento.

### Pubertad

La edad media de la adrenarquia en el sexo femenino ( $n=289$ ) fue  $9,56 \pm 1,66$  años y en el sexo masculino ( $n=313$ ),  $11,42 \pm 1,62$  años; la edad en la que se inició el estadio Tanner II en el sexo femenino ( $n=305$ ) fue  $9,98 \pm 1,12$  años (en todas las pacientes antes de los 13 años) y en el sexo masculino ( $n=298$ ),  $12,05 \pm 1,16$  años apareciendo en el 14,4% de ellos después de los 13 años y en el 3,4%, más allá de los 14 años y la edad media de aparición de la menarquia fue  $11,61 \pm 1,14$  años, sin diferencias entre etnias.



		<b>Adelanto EO (años)</b>	<b>Talla (B) – TGD (SDS)</b>	<b>B&amp;P – TGD (SDS)</b>
<b>Sexo</b>	<b>Femenino</b>	+1,08 ± 1,02	+1,12 ± 1,19	+0,20 ± 1,14
	<b>Masculino</b>	+0,73 ± 1,14	+1,49 ± 1,14	+0,87 ± 1,33
	<b><i>p intersexos</i></b>	<0,001	<0,001	<0,001
<b>Pubertad</b>	<b>Prepuberal</b>	+0,74 ± 1,07	+1,45 ± 1,18	+0,65 ± 1,36
	<b>Puberal</b>	+1,09 ± 1,12	+1,16 ± 1,15	+0,48 ± 1,20
	<b><i>p interpuberal</i></b>	<0,001	<0,001	<0,05
<b>Etnia</b>	<b>Caucásica</b>	+0,82 ± 1,09	+1,18 ± 1,13	+0,52 ± 1,29
	<b>Hispana</b>	+1,07 ± 1,14	+1,88 ± 1,21	+0,91 ± 1,98
	<b><i>p interetnias</i></b>	<0,01	<0,001	<0,01
<b>INS ≥ 15 µU/ml</b>	<b>No</b>	+0,77 ± 1,08	+1,26 ± 1,17	+0,56 ± 1,26
	<b>Sí</b>	+1,11 ± 1,12	+1,37 ± 1,22	+0,62 ± 1,36
	<b><i>p intergrupo</i></b>	<0,001	NS	NS

**Tabla 2:** Comparación de la talla y edad ósea en la cohorte total en B según sexo, desarrollo puberal, etnia y presencia de RI. Abreviaturas: B: Situación basal; B&P: Predicción de talla adulta mediante el método de Bayley & Pinneau; EO: Edad ósea; INS: insulina en ayunas; NS: No significativo; SDS: *Standard deviation score (Z-score)*; TGD: Talla genéticamente determinada. Los datos están expresados en media ± SD.

### 1.3 PARÁMETROS METABÓLICOS

#### Metabolismo de los hidratos de carbono: glucosa, HbA1c e insulina

Los niveles de glucosa basal fueron más elevados en niños que en niñas tanto en los pacientes prepuberales ( $92,7 \pm 6,9$  mg/dl vs.  $90,0 \pm 6,8$  mg/dl;  $p < 0,001$ ) como en los puberales ( $94,8 \pm 6,8$  mg/dl vs.  $92,5 \pm 6,5$  mg/dl;  $p < 0,001$ ). Asimismo, la glucemia basal fue mayor en los pacientes puberales que en los prepuberales. No se encontraron diferencias interétnicas ni en pacientes prepuberales ni puberales (**Tabla 1**) y la glucemia basal no se correlacionó con el IMC-SDS.

En 185 pacientes (14,6%) se observó alteración de glucemia en ayunas (AGA) (de acuerdo con la definición de la ADA), de los que 80 (6,2%) lo presentaban de forma aislada sin otras alteraciones del metabolismo de los HC (sólo 7 pacientes [0.5%] de acuerdo con la definición de la OMS). No se encontraron diferencias en edad, sexo, etnia ni estadio puberal entre pacientes con AGA respecto a pacientes sin AGA.

No se encontraron diferencias en los niveles de HbA1c en función de sexo, etnia o estadio puberal, ni correlación con la edad o el IMC-SDS. Se observó una HbA1c entre 5,7% y 6,4% en 224 pacientes (22,4%) con similar edad, sexo y desarrollo puberal que los pacientes con HbA1c menor de 5,7%. Sin embargo, sí presentaron mayor glucemia basal ( $94,5 \pm 6,8$  mg/dl vs.  $92,3 \pm 6,4$  mg/dl;  $p < 0,001$ ), así como mayor HOMA ( $3,69 \pm 2,29$  vs.  $3,42 \pm 2,33$ ;  $p < 0,05$ ) debido a la mayor glucemia basal, ya que no existían diferencias en la insulinemia basal como tampoco en el resto de los parámetros metabólicos estudiados.

Los niveles de insulina en ayunas y HOMA fueron más altos en los pacientes puberales que en los prepuberales en la cohorte total (**Tabla 1**). A pesar de presentar una glucemia similar, los pacientes hispanos mostraron mayor insulina basal y HOMA que los caucásicos, tanto prepuberales como puberales (**Tabla 1**).

Los pacientes con hiperinsulinemia en ayunas presentaron una obesidad más grave y mostraron niveles más altos de ácido úrico, triglicéridos, HDL y HOMA que los normoinsulinémicos, tanto en el periodo prepuberal como en el puberal (**Tabla 3**).

Se observó acantosis nigricans en el 35,2% de los pacientes (sin diferencias entre sexos), con mayor prevalencia en los pacientes puberales que en los prepuberales ( $X^2:37,00$ ;  $p<0,001$ ), en los pacientes hiperinsulinémicos que en los normoinsulinémicos ( $X^2:62,56$ ;  $p<0,001$ ) y en los hispanos que en los caucásicos ( $X^2:144,78$ ;  $p<0,001$ ).

### **Ácido úrico y perfil lipídico**

Los niveles basales de ácido úrico eran similares en ambos sexos, pero más elevados en puberales que en prepuberales y en caucásicos que en hispanos, con independencia del estadio de desarrollo puberal (**Tabla 1**), sin diferencias en la prevalencia de hiperuricemia, que en la cohorte total era 17,8%.

Los niveles basales de triglicéridos eran similares en ambos sexos, pero más elevados en puberales que en prepuberales y en caucásicos que en hispanos, con independencia del estadio de desarrollo puberal (**Tabla 1**), con una prevalencia total de hipertrigliceridemia del 10,6% (mayor en hispanos [16,5%] que en caucásicos [9,2%],  $X^2: 18,81$ ;  $p<0,001$ ).

Los niveles basales de colesterol-HDL eran similares en ambos sexos, pero mayores en prepuberales y en caucásicos con independencia del desarrollo puberal (**Tabla 1**), con una prevalencia total de HDL bajo del 27,1% (mayor en los hispanos [36,4%] que en los caucásicos [25%];  $p<0,001$ ).

Los niveles basales de colesterol-LDL eran similares en ambos sexos y en todas las etnias, pero mayores en los pacientes prepuberales (**Tabla 1**), con una prevalencia total de LDL elevado de 8,7%.

Los niveles basales de ácido úrico, triglicéridos, colesterol-HDL y colesterol-LDL correlacionaron con diferentes parámetros antropométricos y metabólicos como se muestra en la **Tabla 4**.

	Prepuberal			Puberal		
	INS < 15 µU/ml	INS ≥ 15 µU/ml	<i>Comparación intergrupo</i>	INS < 15 µU/ml	INS ≥ 15 µU/ml	<i>Comparación intergrupo</i>
<b>IMC-SDS</b>	4,29 ± 1,54	4,58 ± 1,26	p < 0,01	3,60 ± 1,05	4,37 ± 1,43	p < 0,001
<b>Ácido úrico (mg/dl)</b>	4,45 ± 0,92	4,68 ± 1,00	p < 0,05	5,07 ± 1,06	5,55 ± 1,19	p < 0,001
<b>HDL (mg/dl)</b>	49,03 ± 11,23	45,06 ± 9,80	p < 0,01	44,77 ± 10,28	41,59 ± 9,12	p < 0,01
<b>Triglicéridos (mg/dl)</b>	62,42 ± 34,65	93,91 ± 53,18	p < 0,001	74,26 ± 50,58	101,81 ± 62,18	p < 0,001
<b>Triglicéridos/HDL ratio</b>	1,38 ± 0,98	2,27 ± 1,72	p < 0,001	1,82 ± 1,59	2,63 ± 1,76	p < 0,001
<b>HOMA</b>	2,05 ± 0,67	4,84 ± 1,59	p < 0,001	2,39 ± 0,69	5,66 ± 3,27	p < 0,001

**Tabla 3:** Comparación entre pacientes con o sin hiperinsulinemia en ayunas de acuerdo con su desarrollo puberal. *Abreviaturas:* **IMC:** Índice de masa corporal; **INS:** insulina en ayunas. Los datos están expresados en media ± SD.

	Edad	IMC-SDS	Ácido úrico	Triglicéridos	HDL-C	LDL-C	Insulina basal	HOMA
<b>Edad</b>								
Correlación		-0,22	0,39	0,12	-0,15	-0,10	0,37	0,37
valor p		< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,01	< 0,001	< 0,001
<b>IMC-SDS</b>								
Correlación	-0,22		0,07	0,10	-0,11		0,17	0,16
valor p	< 0,001		< 0,001	< 0,01	< 0,001	NS	< 0,001	< 0,001
<b>Ácido úrico</b>								
Correlación	0,39	0,07		0,13	-0,18		0,23	0,22
valor p	< 0,001	< 0,001		< 0,05	< 0,01	NS	< 0,001	< 0,001
<b>Triglicéridos</b>								
Correlación	0,12	0,10	0,13		-0,25	-0,18	0,27	0,25
valor p	< 0,001	< 0,01	< 0,05		< 0,001	< 0,01	< 0,001	< 0,001
<b>HDL-C</b>								
Correlación	-0,15	-0,11	-0,18	-0,25			-0,20	-0,19
valor p	< 0,001	< 0,001	< 0,01	< 0,001		NS	< 0,01	< 0,01
<b>LDL-C</b>								
Correlación	-0,10	NS	NS	-0,18	NS		NS	NS
valor p	< 0,01			< 0,01				
<b>Insulina basal</b>								
Correlación	0,37	0,17	0,23	0,27	-0,20			0,99
valor p	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,01	NS		< 0,001
<b>HOMA</b>								
Correlación	0,37	0,16	0,22	0,25	-0,19		0,99	
valor p	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,01	NS	< 0,001	

**Tabla 4: Correlaciones entre edad, IMC-SDS, ácido úrico, perfil lipídico y parámetros del metabolismo hidrocarbonado.** Las correlaciones entre ácido úrico, perfil lipídico y parámetros del metabolismo hidrocarbonado fueron realizadas tomando edad e IMC-SDS como variables control. Abreviaturas: **IMC:** Índice de masa corporal; **NS:** No significativo; **SDS:** *Standard deviation score* (Z score).

### Pacientes con obesidad “metabólicamente sanos”

De los 1300 pacientes, el 38,8% (505 pacientes) se podrían considerar “metabólicamente sanos” en su evaluación inicial (perfil lipídico, glucemia basal y uricemia normales), sin diferencias en la distribución por sexos ni desarrollo puberal respecto a los que presentaban una o más alteraciones metabólicas. Se objetivó una mayor prevalencia de pacientes con obesidad “metabólicamente sanos” en los pacientes caucásicos que en los hispanos (41,0% vs. 30,4%;  $p < 0,01$ ). Los pacientes “metabólicamente sanos” tenían menor IMC-SDS ( $+3,78 \pm 1,30$  vs.  $+4,15 \pm 1,59$  SDS;  $p < 0,001$ ). El 48% de los pacientes con obesidad sin hiperinsulinemia en ayunas eran además “metabólicamente sanos” frente a tan sólo el 28,1% de los pacientes con obesidad e hiperinsulinemia en ayunas ( $p < 0,001$ ).

De los 505 pacientes con obesidad “metabólicamente sanos”, el 25,5% presentaron hiperinsulinemia en ayunas. En estos pacientes con obesidad “metabólicamente sanos con hiperinsulinemia en ayunas” se objetivó mayor IMC-SDS, TAS, TAD, glucemia basal, niveles de ácido úrico y triglicéridos y menor colesterol-HDL que en los pacientes con obesidad “metabólicamente sanos sin hiperinsulinemia en ayunas” (**Tabla 5**), sin encontrar diferencias significativas entre ambos grupos respecto a la HbA1c y los niveles de colesterol total y colesterol-LDL.

	INS < 15 $\mu$ U/ml	INS $\geq$ 15 $\mu$ U/ml	<b>Comparación intergrupo</b>
<b>Edad (años)</b>	10,14 $\pm$ 3,20	11,62 $\pm$ 2,58	$p < 0,001$
<b>IMC-SDS</b>	3,66 $\pm$ 1,25	4,12 $\pm$ 3,78	$p < 0,001$
<b>TAS (mmHg)</b>	113,46 $\pm$ 11,68	118,26 $\pm$ 12,57	$p < 0,001$
<b>TAD (mmHg)</b>	58,83 $\pm$ 6,89	61,68 $\pm$ 6,71	$p < 0,001$
<b>Glucemia basal (mg/dl)</b>	90,35 $\pm$ 5,32	91,68 $\pm$ 4,73	$p < 0,05$
<b>Ácido úrico (mg/dl)</b>	4,41 $\pm$ 0,79	4,63 $\pm$ 0,85	$p < 0,01$
<b>Colesterol-HDL (mg/dl)</b>	51,01 $\pm$ 9,15	48,41 $\pm$ 7,32	$p < 0,01$
<b>Triglicéridos (mg/dl)</b>	55,54 $\pm$ 22,10	68,47 $\pm$ 24,27	$p < 0,001$

**Tabla 5:** Comparación entre pacientes con obesidad “metabólicamente sanos” con o sin hiperinsulinemia en ayunas. *Abreviaturas:* **IMC:** índice de masa corporal; **INS:** insulinemia basal; **SDS:** *Standard deviation score*; **TAS:** tensión arterial sistólica; **TAD:** tensión arterial diastólica. Los datos están expresados en media  $\pm$  SD.

## **Tensión arterial**

En 1139 pacientes de la cohorte se registró el valor de TA, y de éstos, 301 (26,4%) presentó HTA de manera aislada en una única visita. En los pacientes menores de 10 años, ocurría en el 29,4%, mientras que, en los pacientes mayores de 10 años, el 24,3% eran hipertensos. Existió el riesgo de sobreestimar la prevalencia de HTA en la cohorte, ya que, tras determinar la TA en tres visitas consecutivas sólo el 6,6% de los pacientes continuó presentando cifras compatibles con HTA y se redujo al 1,5% tras el estudio de monitorización ambulatoria de presión arterial (MAPA) durante 24 horas, recibiendo medicación antihipertensiva sólo el 1% de la cohorte. En aquellos pacientes que tenían determinaciones elevadas repetidas de TA se asociaba con mayor frecuencia la presencia de RI basal ( $\chi^2$ : 22,23;  $p < 0,001$ ).

## **Síndrome metabólico**

La prevalencia de SM (siguiendo los criterios de la IDF) en pacientes mayores de 10 años fue del 11,6% con registro ambulatorio de la tensión arterial (9,3% si la HTA se consideró tras monitorización continua con Holter durante 24 horas). La prevalencia fue mayor en los pacientes hispanos (17,5%) que en los caucásicos (10%) ( $p < 0,05$ ) y en los pacientes puberales (13,9%) que en los prepuberales (4,1%) ( $p < 0,001$ ). En pacientes menores de 10 años, el 5,2% presentaban 2 o más comorbilidades metabólicas.

Al incluir la hiperinsulinemia basal dentro del criterio de alteraciones del metabolismo de la glucosa, la prevalencia de pacientes que presentaron 2 o más comorbilidades metabólicas aumentó hasta el 27,8% en los pacientes mayores de 10 años y hasta el 10,6% en los pacientes menores de 10 años.

## **Esteatosis hepática**

Se dispuso de estudio ecográfico abdominal en 240 pacientes durante su seguimiento clínico, de los cuales 67 (27,9%) presentaban esteatosis hepática.

En este grupo, ésta fue significativamente más frecuente en los pacientes varones estudiados (37,6% vs. 17,4%;  $\chi^2$ : 12,16 y  $p < 0,001$ ). La

prevalencia de esteatosis hepática fue más alta igualmente en los pacientes hispanos ( $\chi^2$ : 8,69;  $p<0,01$ ) tanto en prepuberales (33,3% frente a 16%) como en puberales (31,4% frente a 8%). Sin embargo, no se hallaron diferencias de prevalencia al comparar grupos solamente por desarrollo puberal.

Los pacientes con esteatosis hepática mostraron HOMA y triglicéridos ( $p<0,05$ ) más altos, WBISI ( $p<0,01$ ) y HDL ( $p<0,05$ ) más bajos que los pacientes sin esteatosis. No se encontraron diferencias en edad ni en IMC-SDS entre pacientes con esteatosis y sin esteatosis hepática.



## 1.4 SUBGRUPO DE PACIENTES ESTUDIADOS CON TTOG

Este subgrupo de 808 pacientes estaba formado por 373 niñas y 435 niños, su edad media fue de  $10,97 \pm 2,94$  años y su IMC medio era  $+4,16 \pm 1,37$  SDS. Las etnias predominantes fueron la caucásica (71,8%) y la hispana (22,8%); el 48,6% de los pacientes eran prepuberales, mientras que el 51,4% ya había comenzado la pubertad.

### Comparación entre grupos según su alteración glucémica

Sólo se estableció el diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en 2 pacientes (0,2%) caucásicos, ambos con HbA1c  $> 6,5\%$ , edad temprana (6,2 y 10,2 años) y obesidad grave (IMC-SDS de +6,91 y +4,83 respectivamente). En 80 pacientes (9,9%) se objetivó AGA aislada (sin otras alteraciones hidrocarbonadas), en 75 pacientes (9,3%) se observó intolerancia a los hidratos de carbono (IHC) sin AGA, 29 pacientes (3,6%) padecían ambas comorbilidades (AGA + IHC) y en 624 pacientes (77,2%) no se manifestó ninguna alteración glucémica.

La distribución por sexo, etnia y pubertad, así como la edad y el IMC-SDS medios (**Figura 1 A-B**) no mostraron diferencias significativas entre los grupos establecidos de acuerdo con las alteraciones glucémicas en el TTOG. No se observaron diferencias entre los grupos en ninguno de los parámetros del perfil lipídico estudiados, aunque sí en los niveles de ácido úrico (**Figura 1 C-D**). Los pacientes con IHC+AGA presentaron un HOMA significativamente superior al resto (**Figura 1 E**). La presencia de IHC se asoció a mayor resistencia a insulina en los parámetros derivados del TTOG: menor WBISI, mayor cociente entre AUCs (insulinemia/glucemia) y menor índice de disponibilidad de glucosa (ODI 30' y 120'). Estos hallazgos se exacerbaron en presencia de IHC+AGA (**Figura 1 F-H y J**). No se observaron diferencias en la secreción de insulina durante la fase temprana del TTOG (estudiadas mediante el índice insulinogénico, 0-30 minutos), si bien los pacientes con AGA (con o sin IHC) tendían a presentar mayor respuesta hiperinsulinémica temprana (**Figura 1 I**). Sin embargo, los pacientes con IHC (con y sin AGA) presentaron una mayor secreción insulínica en la fase tardía (60-120 minutos) del TTOG (**Figura 1 K**). Los pacientes que presentaron AGA de forma aislada sólo

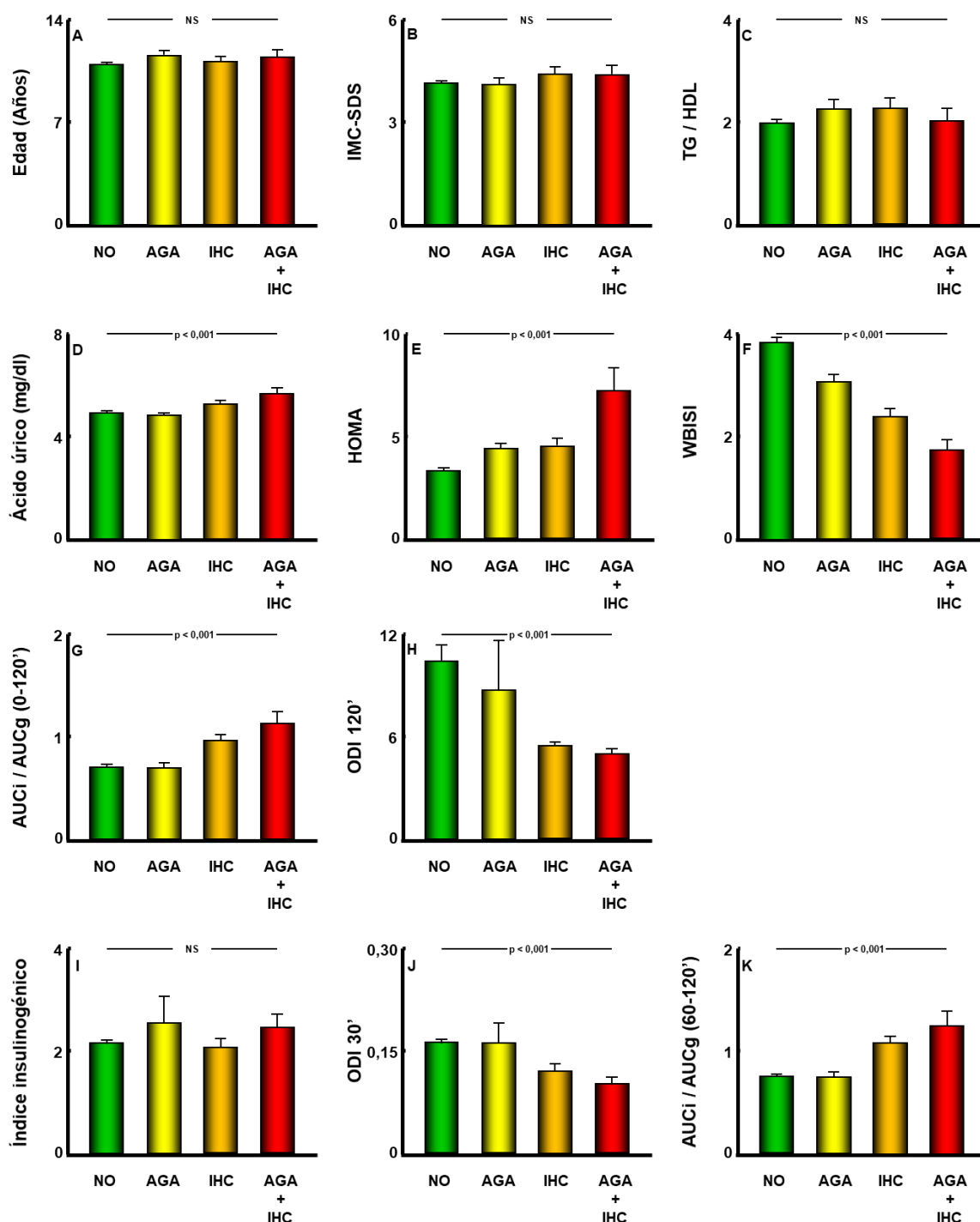
presentaron diferencias significativas con los pacientes normoglucémicos en los índices HOMA (superior) y WBISI (inferior) (**Figura 1 E-F**).

#### **Comparación entre grupos según la presencia de hiperinsulinemia en ayunas**

Los pacientes con hiperinsulinemia en ayunas presentaron mayor WBISI, AUCi, AUCg y ODI que aquellos sin hiperinsulinemia en ayunas, tanto en el periodo prepuberal como en el periodo puberal (**Tabla 6**).

#### **Comparación entre grupos según su patrón de secreción de insulina en el TTOG**

Los pacientes con un pico de insulinemia TARDÍO mostraron mayor IMC-SDS, HOMA, ácido úrico, relación triglicéridos/HDL y niveles de HDL más bajos que aquellos con un pico de insulina más temprano en el TTOG (**Figura 2 A-E**). Mostraron la relación AUCi y AUCi/AUCg más alta en todo el TTOG, así como en la segunda hora de la prueba (todas  $p < 0,001$ ). A pesar de su menor WBISI ( $p < 0,001$ ), el ODI a los 120' no mostró diferencias entre los grupos (**Figura 2 F-J y M**). El índice insulinogénico y el ODI a los 30' fueron los más altos (**Figura 2 K y L**) y el AUCg más bajo (**Figura 2 H**) en el grupo con un pico de insulinemia PRECOZ (todos  $p < 0,001$ ).

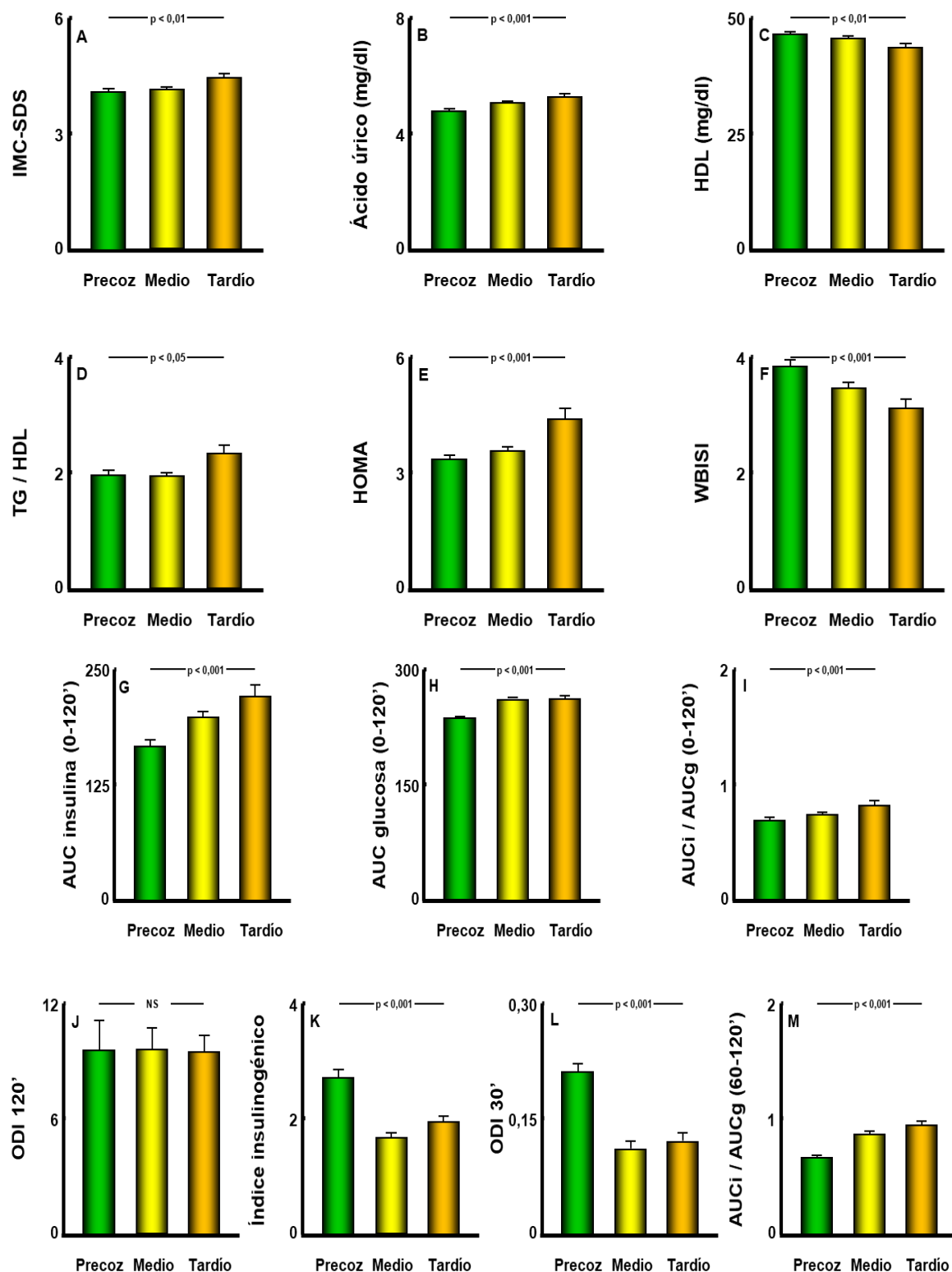


**Figura 1:** Comparación de la edad (años) (A), IMC-SDS (B), TG/HDL (C), ácido úrico (D), HOMA (E), WBISI (F), AUCi/AUCg 0-120' (G), ODI 120' (H), índice insulínogénico (I), ODI 30' (J) y AUCi/AUCg 60-120' (K) entre pacientes con obesidad sin alteración del metabolismo de los hidratos de carbono (NO), con alteración de glucemia en ayunas (AGA), intolerancia a hidratos de carbono (IHC) o ambas alteraciones (AGA + IHC). Abreviaturas: **AUCg:** Área bajo la curva de glucosa; **AUCi:** Área bajo la curva de insulina; **IMC:** Índice de masa corporal; **ODI:** Índice de disponibilidad oral; **SDS:** Standard deviation score; **TG:** Triglicéridos; **WBISI:** Whole body insulin sensitivity index o índice de Matsuda. Los datos están expresados en media  $\pm$  EEM.

	Prepuberal			Puberal		
	INS < 15 µU/ml	INS ≥ 15 µU/ml	<i>Comparación intergrupo</i>	INS < 15 µU/ml	INS ≥ 15 µU/ml	<i>Comparación intergrupo</i>
<b>WBISI</b>	5,41 ± 1,93	2,13 ± 0,70	p < 0,001	4,99 ± 1,64	2,13 ± 0,80	p < 0,001
<b>AUC i (0-120')</b>	101,41 ± 33,86	260,95 ± 119,75	p < 0,001	102,17 ± 32,93	262,13 ± 153,61	p < 0,001
<b>AUC g (0-120')</b>	236,64 ± 32,49	261,60 ± 39,53	p < 0,001	233,36 ± 25,14	255,82 ± 32,10	p < 0,001
<b>AUC i / AUC g (0-120')</b>	0,43 ± 0,13	0,99 ± 0,42	p < 0,001	0,44 ± 0,14	1,00 ± 0,50	p < 0,001
<b>ODI 120'</b>	13,06 ± 33,14	7,68 ± 11,47	p < 0,01	10,48 ± 28,41	7,81 ± 10,41	p < 0,01
<b>Índice insulinogénico (0-30')</b>	1,41 ± 0,82	2,74 ± 1,62	p < 0,001	1,74 ± 1,99	2,78 ± 3,05	p < 0,001
<b>ODI 30'</b>	0,16 ± 0,10	0,14 ± 0,08	p < 0,01	0,18 ± 0,17	0,12 ± 0,16	p < 0,001
<b>AUC i / AUC g (60-120')</b>	0,44 ± 0,14	1,05 ± 0,49	p < 0,001	0,46 ± 0,14	1,09 ± 0,58	p < 0,001

**Tabla 6:** Comparación entre pacientes con TTOG realizada con o sin hiperinsulinemia en ayunas de acuerdo con su desarrollo puberal.

Abreviaturas: **AUCi:** Área bajo la curva de insulinemia; **AUCg:** Área bajo la curva de glucemia; **INS:** insulina en ayunas; **ODI:** Índice de disponibilidad oral; **WBISI:** Matsuda o *Whole body insulin sensitivity index*. Los datos están expresados en media ± SD.



**Figura 2:** Comparación de IMC-SDS (A), ácido úrico (B), HDL (C), TG/HDL (D), HOMA (E), WBISI (F), AUC insulina 0-120' (G), AUC glucosa 0-120' (H), AUCi/AUCg 0-120' (I), ODI 120' (J), índice insulínogénico (K), ODI 30' (L) y AUCi/AUCg 60-120' (M) entre pacientes según el momento del TTOG correspondiente con su nivel máximo de insulinemia (Precoz, Medio o Tardío). **Abreviaturas:** AUCg: Área bajo la curva de glucemia; AUCi: Área bajo la curva de insulinemia; IMC: Índice de masa corporal; ODI: Índice de disponibilidad oral; SDS: Standard deviation score; TG: Triglicéridos; WBISI: Whole body insulin sensitivity index o índice de Matsuda. Los datos están expresados en media  $\pm$  EEM.

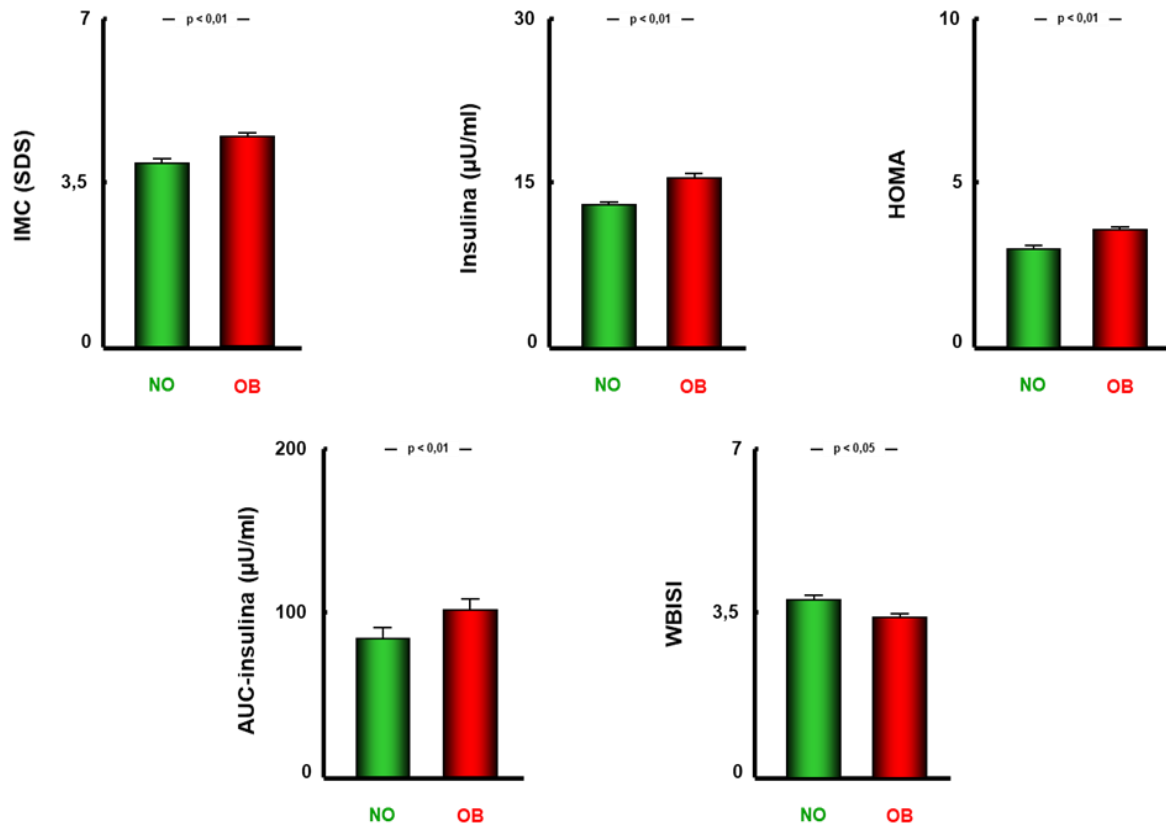
### **Influencia de la obesidad parental**

No se observaron diferencias significativas entre los grupos (NO vs. OB, 1-Ob vs. 2-Ob, P vs. M) en la distribución de sexo, etnia y desarrollo puberal, ni en la edad referida al inicio de la obesidad ni en su primera consulta (**Tabla 7**). El IMC medio de todas las madres del subgrupo fue  $28,28 \pm 5,72 \text{ kg/m}^2$  y el de todos los padres,  $29,49 \pm 4,94 \text{ kg/m}^2$ , ambos en rango de sobrepeso según los criterios establecidos por la OMS (183). El IMC medio de las madres con obesidad fue  $35,00 \pm 4,26 \text{ kg/m}^2$  y el de los padres con obesidad,  $34,29 \pm 4,02 \text{ kg/m}^2$ . En los progenitores sin obesidad, su IMC medio se situó en rango de sobrepeso (183) tanto en madres ( $25,15 \pm 2,94 \text{ kg/m}^2$ ) como en padres ( $26,46 \pm 2,43 \text{ kg/m}^2$ ).

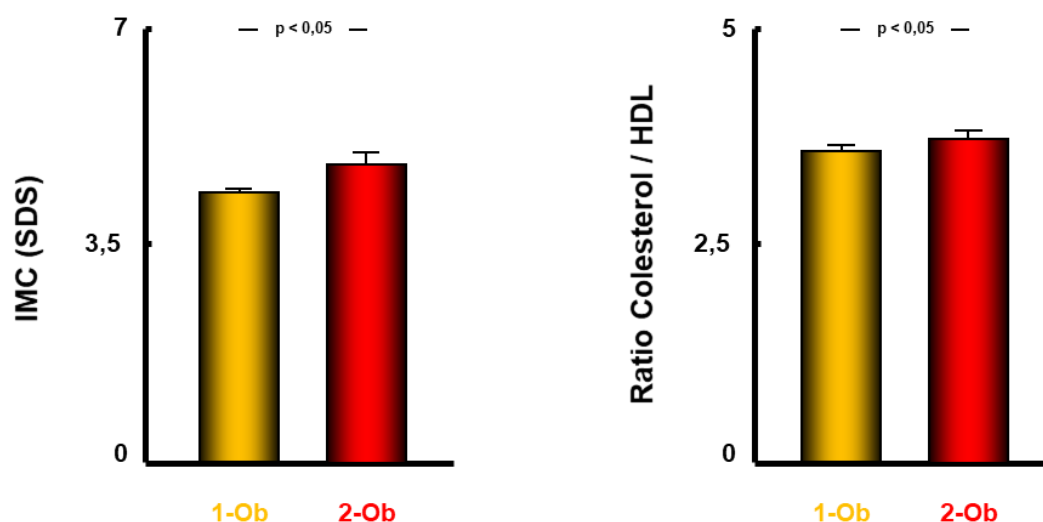
Los pacientes del grupo OB, es decir, con algún progenitor con obesidad (padre, madre o ambos) presentaron mayor IMC-SDS en su primera consulta que los que no tenían ningún progenitor con obesidad (NO vs. OB,  $p < 0,01$ ). Se observó, además, en el grupo OB, una afectación más intensa del metabolismo hidrocarbonado con mayores niveles de insulinemia en ayunas, HOMA, HbA1c y AUC de insulina (todos  $p < 0,01$ ) y menor WBISI ( $p < 0,05$ ), aunque con similar glucemia basal y AUC de glucosa (**Tabla 7; Figura 3**). Los niveles de triglicéridos tendían a ser mayores en los pacientes con antecedentes de obesidad parental, pero sin alcanzar significación ( $p = 0,076$ ). No se encontraron diferencias en el resto de los parámetros metabólicos estudiados. Cuando la comparación se establecía frente a los pacientes en quienes ambos progenitores tenían obesidad (NO vs. 2-Ob), los hallazgos fueron similares (**Tabla 7**).

Se observó mayor prevalencia de SM ( $X^2 = 5,96$ ;  $p < 0,05$ ) en aquellos pacientes con ambos progenitores con obesidad (23,08%) que en los pacientes con un progenitor con obesidad (15,77%) y los pacientes sin antecedente de obesidad parental (13,54%). Los pacientes con ambos progenitores con obesidad tenían mayor IMC-SDS ( $p < 0,05$ ) en la visita inicial que los pacientes con un progenitor con obesidad. En cuanto a las comorbilidades metabólicas, los pacientes con ambos progenitores con obesidad presentaron mayor CT/HDL ( $p < 0,05$ ) (**Tabla 7; Figura 4**). No se hallaron diferencias significativas en ninguno de los restantes parámetros metabólicos estudiados (**Tabla 7**).

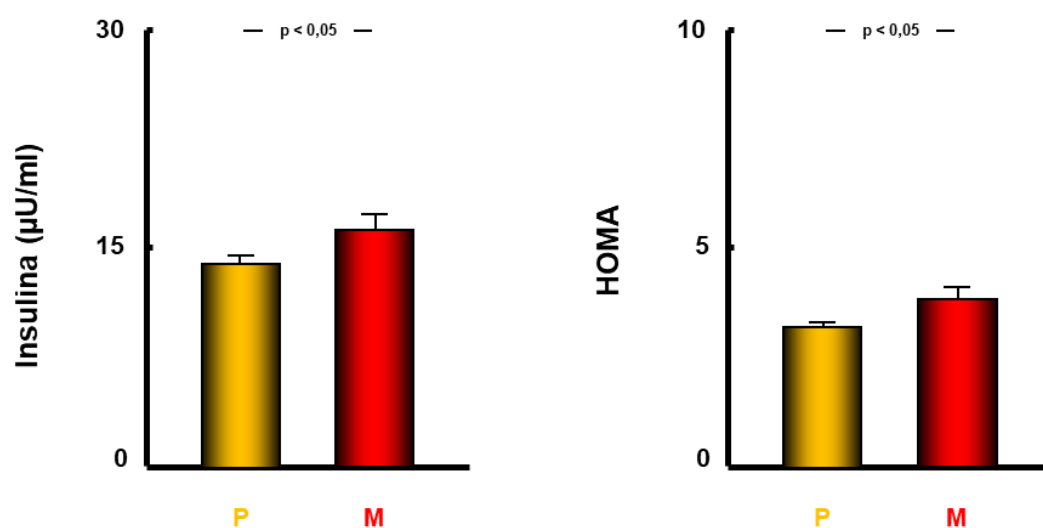
Entre los pacientes que tenían un progenitor con obesidad, se observó mayores niveles de insulinemia en ayunas y HOMA (ambos  $p < 0,05$ ) cuando el antecedente era materno. Asimismo, existía en estos pacientes una tendencia a presentar mayor IMC-SDS, pero sin alcanzar significación (**Tabla 7; Figura 5**). No se encontraron diferencias en el resto de los parámetros metabólicos estudiados.



**Figura 3:** Comparación entre los grupos sin antecedente parental de obesidad (NO) y con antecedente de obesidad en al menos un progenitor (OB). *Abreviaturas:* **AUC:** Área bajo la curva; **IMC:** Índice de masa corporal; **WBISI:** Whole Body Insulin Sensitivity Index. Datos representados como media  $\pm$  EEM.



**Figura 4:** Comparación entre los grupos con un progenitor con obesidad (1-Ob) y con ambos progenitores con obesidad (2-Ob). Abreviaturas: **IMC:** Índice de masa corporal. Datos representados como media  $\pm$  EEM.



**Figura 5:** Comparación entre los grupos con antecedente de obesidad paterna (P) y con antecedente de obesidad materna (M). Datos representados como media  $\pm$  EEM.



	NINGÚN PROGENITOR CON OBESIDAD (n=347)	ALGÚN PROGENITOR CON OBESIDAD (n=453)	AMBOS PROGENITORES CON OBESIDAD (n=117)	PADRE CON OBESIDAD (n=185)	MADRE CON OBESIDAD (n=151)
EDAD (Años)	10,27 ± 3,5	10,37 ± 3,31	10,06 ± 3,61	10,39 ± 3,27	10,59 ± 3,11
EDAD AL INICIO DE LA OBESIDAD (Años)	6,41 ± 3,2	6,25 ± 3,11	6,28 ± 3,01	5,99 ± 3,33	6,55 ± 2,9
IMC-SDS	3,91 ± 1,46	4,46 ± 1,80	4,82 ± 2,07	4,20 ± 1,52	4,52 ± 1,87
GLUCOSA BASAL (mg/dl)	92,60 ± 6,53	92,89 ± 7,04	92,02 ± 7,17	92,87 ± 6,48	93,59 ± 7,55
INSULINA BASAL (μU/ml)	13,05 ± 6,80	15,45 ± 11,15	16,52 ± 12,76	14,02 ± 7,6	16,31 ± 13,10
HOMA	3,01 ± 1,64	3,59 ± 2,75	3,80 ± 3,00	3,23 ± 1,87	3,84 ± 3,35
AUC-INSULINA (μU/ml)	84,50 ± 49,33	101,49 ± 64,22	103,47 ± 61,85	93,52 ± 56,54	109,17 ± 73,23
WBISI	3,79 ± 1,99	3,41 ± 1,75	3,18 ± 1,65	3,64 ± 1,79	3,31 ± 1,78
COLESTEROL TOTAL (mg/dl)	158,44 ± 28,68	159,04 ± 31,01	158,98 ± 32,75	161,29 ± 31,02	156,26 ± 29,54
LDL-COLESTEROL (mg/dl)	96,34 ± 24,29	96,76 ± 25,97	98,09 ± 28,60	97,74 ± 24,36	94,49 ± 25,71
TRIGLICÉRIDOS (mg/dl)	77,97 ± 50,52	82,94 ± 52,02	82,53 ± 48,46	83,37 ± 56,10	82,72 ± 49,76

**Tabla 7:** Comparación entre los distintos grupos de antecedente de obesidad parental.

Abreviaturas: **AUC:** Área bajo la curva; **IMC:** Índice de masa corporal; **WBISI:** *Whole Body Insulin Sensitivity Index*. Los datos están expresados en media ± SD.

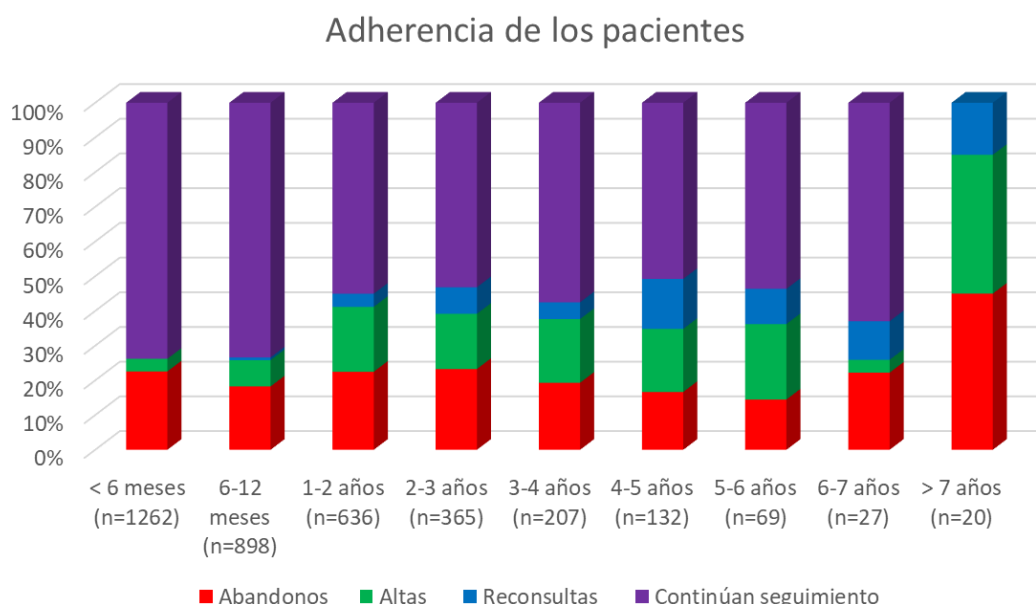
## **2. SEGUIMIENTO PROSPECTIVO Y SITUACIÓN FINAL (F) DE LA COHORTE COMPLETA DE ESTUDIO**

### **2.1 DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS, ANTROPOMÉTRICOS Y CONDUCTUALES**

#### **Datos sociodemográficos**

El tiempo medio de seguimiento de los pacientes fue  $1,59 \pm 1,60$  años. El 59,9% de los pacientes abandonó el seguimiento clínico y el 33,5% solicitó el alta médica. Del total de la cohorte, el 8% reinició el seguimiento tras una primera interrupción (tras  $2,59 \pm 1,55$  años) y, de éstos, el 47,1% volvió a abandonarlo y el 19,2% solicitó el alta.

Del total de abandonos (721), el 11,2% se produjo tras la visita inicial y el 32,5%, tras conocer el paciente el resultado de las pruebas complementarias iniciales en su 2ª visita (en total el 43,7% de los abandonos se produjo antes de la tercera visita), siendo los pacientes hispanos los que presentaron una mayor tasa de abandono a los 6 meses (52% vs. 24% en caucásicos;  $p < 0,001$ ) y 12 meses (47% vs. 18%;  $p < 0,001$ ) de seguimiento. Este abandono inicial, antes de los 6 meses de seguimiento, fue también superior en los pacientes varones (36% vs. 23% en mujeres;  $p < 0,05$ ) y en los pacientes prepuberales (32% vs. 26% en puberales;  $p < 0,05$ ). En la **figura 6** se muestra la evolución de los abandonos y altas durante el seguimiento de los pacientes que continuaron acudiendo tras la visita inicial, pudiéndose observar un porcentaje similar de abandonos (10-20%) en todos los puntos de corte y un mayor porcentaje de pacientes que solicitaron el alta médica a partir del primer año de seguimiento.

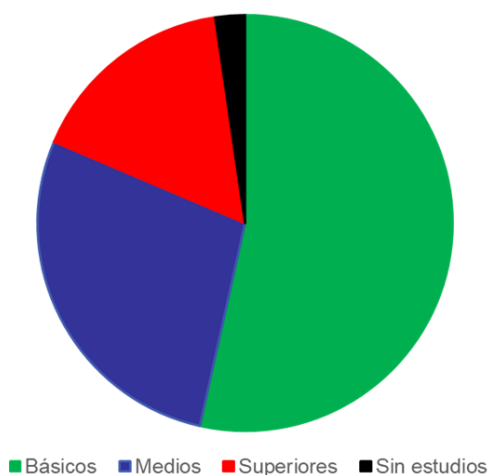


**Figura 6:** Evolución de la adherencia de los pacientes a lo largo del tiempo de seguimiento. Los datos son expresados en %.

La separación parental no afectó en el grado de adherencia a las visitas programadas de los pacientes, pero se observó una menor disminución de IMC-SDS en el periodo total de seguimiento en aquellos pacientes con padres separados respecto a los pacientes con padres no separados (-0,24 vs. -0,49 SDS;  $p < 0,05$ ).

Se registró el nivel de estudios parentales en 43 de los 132 pacientes con seguimiento  $\geq 5$  años. De éstos, el 53,5% tenían padres con estudios básicos; el 27,9%, con estudios de grado medio; el 16,3%, estudios superiores; y sólo el 2,3% tenían padres que no habían completado estudios básicos (Figura 7).

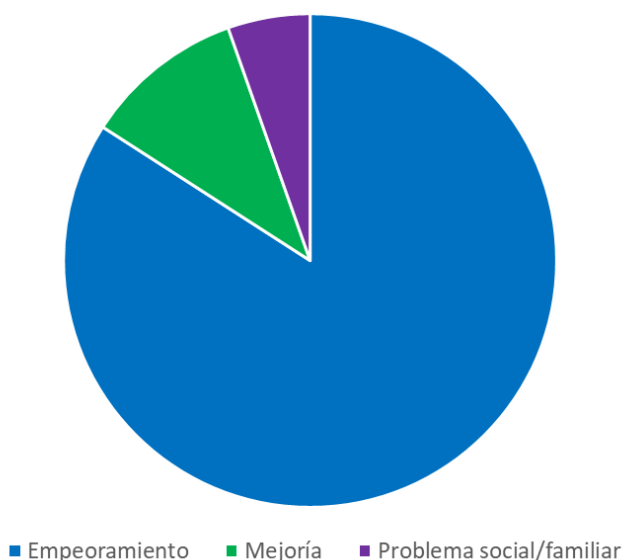
### Nivel de estudios parentales



**Figura 7:** Distribución de los progenitores según su nivel de estudios de los pacientes con seguimiento  $\geq 5$  años. Los datos son expresados como %.

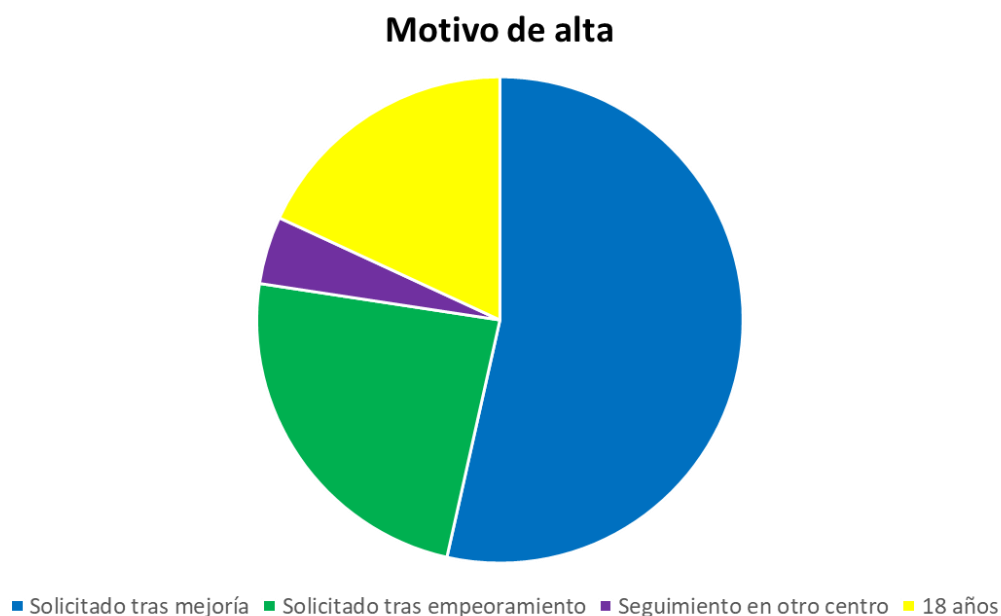
De los pacientes que abandonaron el seguimiento sin previo aviso (el 59,9% del total), el 84,1% lo hizo tras incumplir reiteradamente las recomendaciones dietéticas y de ejercicio físico; el 5,4%, por algún problema familiar o social que impidió la continuidad del seguimiento; y el 10,5%, tras objetivar mejoría en su IMC y sus comorbilidades metabólicas, sin solicitar el alta médica (**Figura 8**).

### Motivo de abandono



**Figura 8:** Distribución de los pacientes que abandonaron el seguimiento sin previo aviso según su motivo. Los datos son expresados en %.

Del total de pacientes que recibieron el alta médica, el 53,5% lo solicitó por advertir mejoría de su IMC y sus comorbilidades metabólicas; el 23,9%, tras incumplir reiteradamente las recomendaciones de alimentación y ejercicio físico; el 4,5%, para continuar el tratamiento en un centro sanitario más cercano a la vivienda familiar; y el 18,1%, tras sobrepasar la edad de atención pediátrica (18 años) (**Figura 9**).

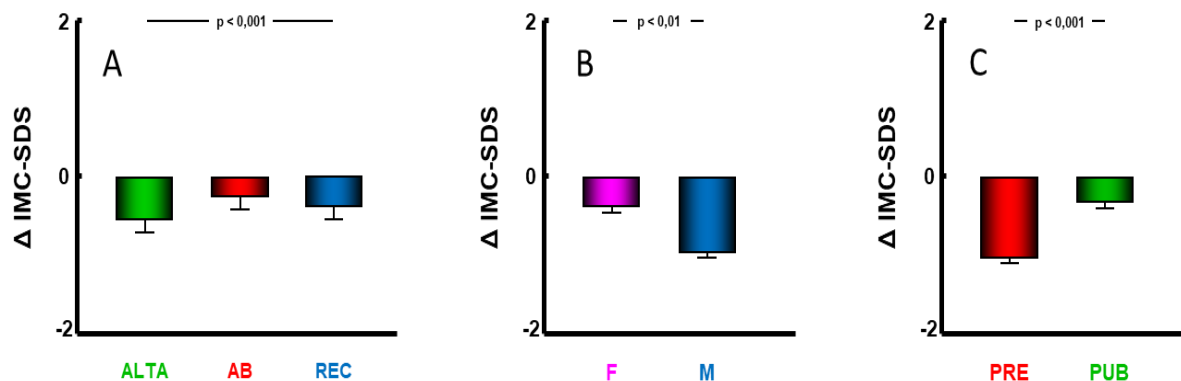


**Figura 9:** Distribución de los pacientes que recibieron el alta médica según su motivo. Los datos son expresados en %.

### Antropometría

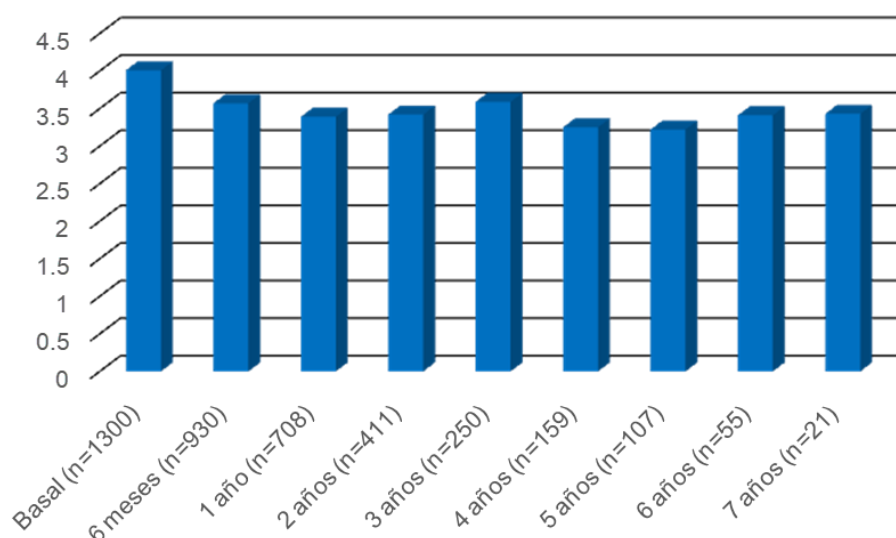
El IMC-SDS medio al final del seguimiento fue  $+3,59 \pm 1,87$  SDS, menor que el IMC inicial medio en  $-0,37 \pm 1,25$  SDS ( $p < 0,001$ ). De los pacientes con IMC-SDS registrado en su última visita ( $n=980$ ), el 62,65% presentó un IMC-SDS final menor que el inicial ( $-1,04 \pm 0,88$  SDS;  $p < 0,001$ ), mientras que un 36,43% presentó un IMC-SDS final mayor que el inicial ( $+0,79 \pm 0,93$  SDS;  $p < 0,001$ ). Los pacientes que solicitaron el alta médica para discontinuar su seguimiento consiguieron una mayor pérdida de IMC-SDS que aquellos pacientes que abandonaron el seguimiento sin previo aviso y que los pacientes que interrumpieron su seguimiento para luego volver a consultar ( $p < 0,001$ ). Los pacientes del sexo masculino consiguieron una mayor reducción de IMC-SDS que el sexo femenino ( $p < 0,01$ ), así como los pacientes prepuberales respecto a

los pacientes puberales ( $p < 0,001$ ). Entre los pacientes prepuberales, las niñas consiguieron una mayor pérdida de IMC-SDS que los niños ( $-0,65 \pm 1,07$  SDS vs.  $-0,49 \pm 1,20$  SDS;  $p < 0,05$ ), mientras que, entre los pacientes puberales, los individuos de sexo masculino obtuvieron un mayor descenso de IMC-SDS que aquellos de sexo femenino ( $-0,54 \pm 1,15$  SDS vs.  $+0,10 \pm 1,38$  SDS;  $p < 0,001$ ) (**Figura 10**).



**Figura 10:** Comparación de la variación ( $\Delta$ ) del IMC-SDS al final del seguimiento respecto al inicio entre los distintos grupos de pacientes establecidos según su situación respecto al seguimiento clínico (**A**), sexo (**B**) y desarrollo puberal (**C**). *Abreviaturas:* **AB:** Abandono; **F:** Femenino; **IMC:** Índice de masa corporal; **M:** Masculino; **PRE:** Prepuberal; **PUB:** Puberal; **REC:** Reconsulta; **SDS:** *Standard deviation score* (Z-score). Los datos son expresados como media  $\pm$  EEM.

El IMC-SDS registrado al final del seguimiento representó que el 83,1% de los pacientes persistió con obesidad, el 10,3% consiguió mejorar a sobrepeso y el 6,6% logró disminuir su IMC hasta el normopeso. En el seguimiento longitudinal se pudo comprobar cómo el IMC-SDS medio de los pacientes descendió durante el primer año tras la visita inicial, objetivándose una recuperación ponderal parcial a partir del segundo año con una estabilización posterior (**Figura 11**).

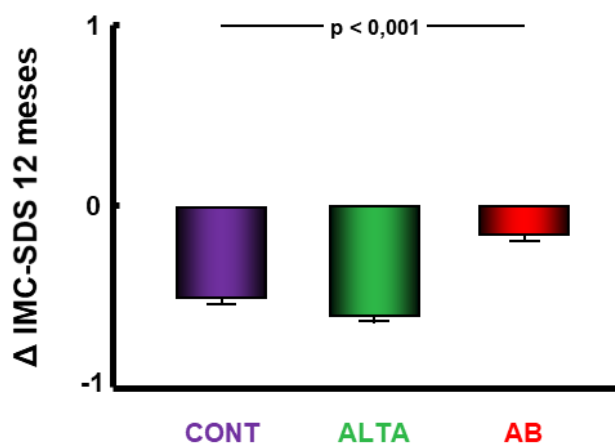


**Figura 11:** Evolución del IMC-SDS a lo largo del tiempo de seguimiento. Los datos son expresados en media  $\pm$  SD.

Se estudió de forma pormenorizada la evolución del IMC-SDS a los 6 y 12 meses de seguimiento.

El IMC-SDS medio a los 6 meses fue  $3,57 \pm 1,55$  SDS, menor en  $-0,41 \pm 0,95$  SDS que el IMC-SDS inicial medio ( $p < 0,001$ ). De los pacientes con IMC-SDS registrado a los 6 meses ( $n=930$ ), el 66,77% presentó un IMC-SDS menor que el inicial ( $-0,89 \pm 0,73$  SDS), mientras que un 32,47% presentó un IMC-SDS mayor ( $+0,56 \pm 0,53$  SDS) que el inicial ( $p < 0,001$ ).

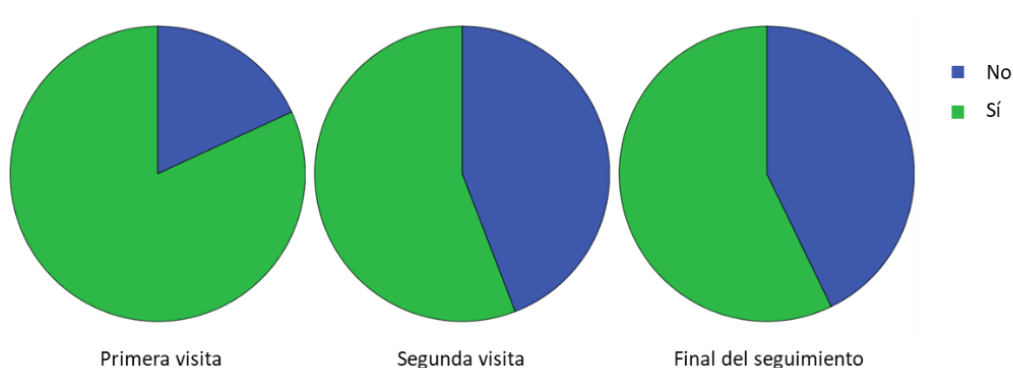
El IMC-SDS medio a los 12 meses de seguimiento fue  $3,39 \pm 1,74$  SDS, menor que el IMC inicial medio en  $-0,63 \pm 1,16$  SDS ( $p < 0,001$ ). De los pacientes con IMC-SDS registrado a los 12 meses ( $n=708$ ), el 72,46% presentó un IMC-SDS menor que el inicial ( $-1,11 \pm 0,89$  SDS), mientras que un 27,26% presentó un IMC-SDS mayor ( $+0,64 \pm 0,78$  SDS) que el inicial ( $p < 0,001$ ). Los pacientes que continuaron el seguimiento o solicitaron el alta médica en este periodo de tiempo presentaron un mayor descenso de IMC-SDS que aquellos pacientes que abandonaron el seguimiento ( $p < 0,001$ ) (**Figura 12**).



**Figura 12:** Comparación de la variación ( $\Delta$ ) del IMC-SDS entre los distintos grupos de pacientes establecidos según su situación respecto al seguimiento clínico a los 12 meses de la visita inicial. Abreviaturas: **AB:** Abandono; **CONT:** Continuación del seguimiento; **IMC:** Índice de masa corporal; **SDS:** *Standard deviation score* (Z-score). Los datos son expresados como media  $\pm$  EEM.

### Factores conductuales relacionados con el desarrollo de obesidad

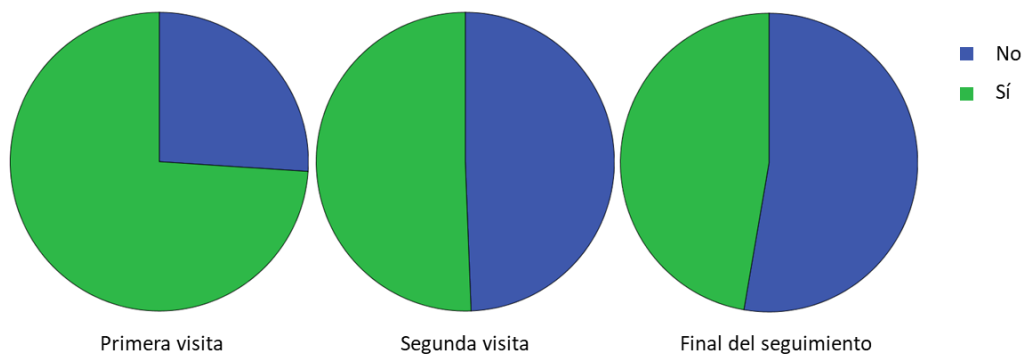
El porcentaje de pacientes que reconocieron una ingesta extemporánea fue menor en la segunda visita (55,9%) y al alta (57,2%) respecto a la primera visita tras iniciar el cumplimiento de las recomendaciones ( $p < 0,001$  en ambos casos). El porcentaje de pacientes que reconocieron realizar ingesta extemporánea habitualmente fue mayor en el momento del alta que en la segunda visita ( $p < 0,05$ ) (**Figura 13**).



**Figura 13:** Prevalencia de ingesta extemporánea en primera, segunda y última visita.

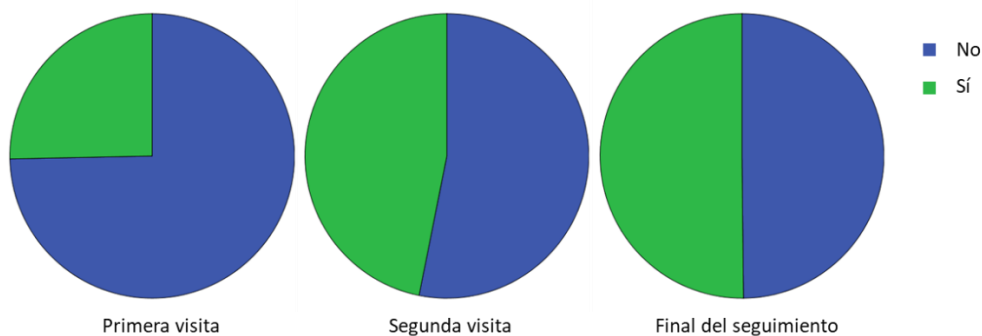


El porcentaje de pacientes que reconocieron presentar compulsividad durante la ingesta fue menor en la segunda visita (50,6%) y al alta (47,3%) respecto a la primera visita tras iniciar el cumplimiento de las recomendaciones ( $p < 0,001$  en ambos casos) (**Figura 14**).



**Figura 14:** Prevalencia de compulsividad durante la ingesta en primera, segunda y última visita.

El porcentaje de pacientes que reconocieron no realizar ninguna actividad física programada fue menor en la segunda visita (53,1%) y en el momento del alta (49,8%) que en la primera visita ( $p < 0,001$  en ambos casos) (**Figura 15**).



**Figura 15:** Prevalencia de actividad física programada en primera, segunda y última visita.

## 2.2 CRECIMIENTO, TALLA Y MADURACIÓN ESQUELÉTICA DURANTE EL DESARROLLO PUBERAL

### Desarrollo puberal

La edad en la que se finalizó el desarrollo puberal con la llegada al estadio Tanner V en el sexo femenino (n=96) fue  $13,50 \pm 1,19$  años y en el sexo masculino (n=75),  $15,35 \pm 1,29$  años. En 81 pacientes (45 mujeres y 36 varones), el seguimiento clínico se prorrogó a lo largo de todo su desarrollo puberal, desde el inicio del estadio Tanner II hasta el Tanner V. La duración media fue  $3,23 \pm 1,16$  años, sin diferencias significativas entre sexos ni etnias. En las niñas, el tiempo medio entre el inicio del Tanner II y la menarquia fue  $1,65 \pm 0,91$  años, sin diferencias significativas entre etnias.

Se demostró la correlación negativa de la duración del periodo de desarrollo puberal con el IMC-SDS inicial ( $r=-0,25$ ;  $p<0,05$ ).

### Talla y maduración esquelética

Coincidiendo con el inicio del **Tanner II** (n=204), existía una **aceleración de la maduración esquelética (EO)** de  $+1,05 \pm 1,15$  años ( $p<0,001$ ) respecto a la EC, siendo más intensa en el sexo femenino. No se encontró diferencia significativa en la intensidad de la aceleración de la EO en la comparación de los pacientes por etnia ni ante la presencia o no de hiperinsulinemia basal (**Tabla 8**). La aceleración de la edad ósea al inicio del Tanner II se correlacionaba positivamente con el grado de “sobrecrecimiento” respecto a la TGD en ese momento ( $r=+0,61$ ;  $p<0,001$ ) y con el IMC-SDS en ese momento ( $r=+0,25$ ;  $p<0,001$ ).

En el momento del Tanner II, los pacientes (n=362) presentaron una **talla superior a la TGD** en  $+1,35 \text{ SDS} \pm 1,26$  ( $p<0,001$ ). Este resultado era más intenso en los pacientes varones y en los pacientes hispanos. No se encontró diferencia significativa en el grado de sobrecrecimiento respecto a la TGD en la comparación de los pacientes con y sin hiperinsulinemia basal (**Tabla 8**).

En el inicio del Tanner II (n=198), existía una **talla final estimada mediante B&P significativamente superior a la TGD** en  $+0,52 \pm 1,30 \text{ SDS}$  ( $p<0,001$ ), siendo este resultado más intenso en los pacientes varones y en los

pacientes hispanos; sin diferencias significativas entre los pacientes con y sin RI basal (**Tabla 8**).

Se valoró el crecimiento medio durante el desarrollo puberal (“estirón puberal”) que fue de  $16,29 \pm 5,58$  cm, sin diferencias significativas entre sexos ni etnias. Se objetivó la correlación negativa entre la ganancia de talla durante el “estirón puberal” y el IMC-SDS inicial ( $r=-0,38$ ;  $p<0,01$ ). Asimismo, se objetivó la correlación negativa de la ganancia de talla durante el “estirón puberal” con el IMC-SDS final ( $r=-0,30$ ;  $p<0,05$ ), el IMC-SDS en el Tanner II ( $r=-0,24$ ;  $p<0,05$ ) y el IMC-SDS en el Tanner V ( $r=-0,30$ ;  $p<0,01$ ).

Se dispuso de **talla adulta definitiva** en 308 pacientes (de los cuáles, al inicio del estudio, 267 eran puberales y 41, prepuberales) y ésta resultó **significativamente superior a la TGD** en  $+0,29 \pm 0,94$  SDS ( $+1,6 \pm 5,4$  cm) ( $p<0,001$ ). Este resultado estaba presente en todos los grupos de comparación estudiados sin aparecer más intensamente en ninguno de ellos (**Tabla 8**).

En este grupo con talla adulta definitiva, la **predicción de talla mediante el método de B&P realizada en B**, había resultado **significativamente superior a la talla definitiva alcanzada** en  $+0,22 \pm 0,78$  SDS ( $+1,5 \pm 4,56$  cm) ( $p<0,001$ ). Este efecto fue más intenso en los pacientes varones y en los pacientes prepuberales (**Tabla 8**).

En estadio Tanner II, la **talla final estimada mediante B&P no fue significativamente superior a la talla definitiva en el conjunto de pacientes** ( $n=45$ ;  $+0,12 \pm 0,71$  SDS). Sí lo fue en los pacientes con sexo masculino ( $p<0,001$ ), de forma más intensa que en las mujeres, y en los pacientes con hiperinsulinemia basal ( $p<0,05$ ), pero sin diferencias respecto a los pacientes sin hiperinsulinemia basal. Este hecho también fue más intenso en la etnia hispana (**Tabla 8**).

		Adelanto EO (años)	Talla (T-II) – TGD (SDS)	B&P (T-II) – TGD (SDS)	Talla adulta – TGD (SDS)	B&P (B) – Talla adulta (SDS)	B&P (T-II) – Talla adulta (SDS)
Sexo	Femenino	+1,24 ± 1,07	+1,20 ± 1,19	+0,12 ± 1,19	+0,34 ± 0,89 +1,6 cm	+0,03 ± 0,57 +0,27 cm	-0,15 ± 0,71 -0,87 cm
	Masculino	+0,90 ± 1,20	+1,47 ± 1,30	+0,84 ± 1,30	+0,18 ± 1,03 +0,85 cm	+0,52 ± 0,95 +3,32 cm	+0,50 ± 0,52 +3,02 cm
	<i>p intersexos</i>	<0,05	<0,05	<0,001	NS	<0,001	<0,001
Etnia	Caucásica	+1,00 ± 1,17	+1,27 ± 1,23	+0,42 ± 1,27	+0,14 ± 0,86 +0,81 cm	+0,63 ± 1,09 +3,82 cm	+0,05 ± 0,69 +0,32 cm
	Hispana	+1,27 ± 1,12	+1,84 ± 1,28	+1,12 ± 1,36	+0,31 ± 0,95 +1,72 cm	+0,13 ± 0,67 +0,96 cm	+0,89 ± 0,63 +5,32 cm
	<i>p interetnias</i>	NS	<0,01	<0,05	NS	<0,001	<0,05
INS ≥ 15 μU/ml	No	+0,99 ± 1,17	+1,32 ± 1,23	+0,55 ± 1,18	+0,28 ± 0,88 +1,56 cm	+0,22 ± 0,76 +1,39 cm	+0,01 ± 0,78 +0,09 cm
	Sí	+1,08 ± 1,07	+1,44 ± 1,34	+0,54 ± 1,56	+0,33 ± 1,18 +1,82 cm	+0,27 ± 0,91 +2,02 cm	+0,42 ± 0,51 +2,44 cm
	<i>p intergrupo</i>	NS	NS	NS	NS	NS	NS

**Tabla 8:** Comparación del patrón de crecimiento de los pacientes en el momento de iniciar Tanner II según sexo, etnia y presencia de hiperinsulinemia. Comparación de la talla adulta definitiva respecto a la TGD y la estimación de talla mediante B&P tanto en basal como en el Tanner II según sexo, etnia y presencia de hiperinsulinemia. *Abreviaturas:* B: basal; B&P: Predicción de talla adulta mediante el método de Bayley & Pinneau; EO: Edad ósea; INS: insulina en ayunas; NS: No significativo; SDS: *Standard deviation score* (Z-score); T-II: Tanner II; TGD: Talla genéticamente determinada. Los datos están expresados en media ± SD.

## 2.3 PARÁMETROS METABÓLICOS

### Metabolismo de los hidratos de carbono

Se estudió la evolución de las alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono en 451 pacientes en los que se dispuso de estudio metabólico completo tanto en B como en F.

La prevalencia de AGA aislada (sin otras alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono ni hiperinsulinemia) en F fue 11,3% vs. 6,2% en B, si bien este aumento no resultó estadísticamente significativo.

La prevalencia final de IHC fue significativamente menor que la inicial (3,5% vs. 9,3%;  $p < 0,001$ ). Este descenso fue significativo, asimismo, en pacientes de ambos sexos, con desarrollo puberal iniciado, caucásicos, pacientes que consiguieron disminuir su IMC-SDS y pacientes con diagnóstico final de obesidad y normopeso (**Tabla 9**).

		Prevalencia IHC		
		B	F	valor p
Sexo	Femenino	7,4%	3,1%	<0,05
	Masculino	11,3%	4,1%	<0,001
Pubertad	Prepuberal	6,0%	2,4%	NS
	Inicia pubertad	9,7%	5,6%	<0,05
	Puberal	10,4%	2,9%	<0,001
Etnia	Caucásica	9,7%	4,2%	<0,001
	Hispana	5,1%	0,0%	-
Descenso de IMC-SDS	No	6,5%	5,8%	NS
	Moderado	10,4%	3,5%	<0,001
	Intenso	11,1%	0,9%	<0,001
Diagnóstico final	Obesidad	9,0%	4,3%	<0,01
	Sobrepeso	2,9%	0,0%	-
	Normopeso	17,9%	3,6%	<0,05

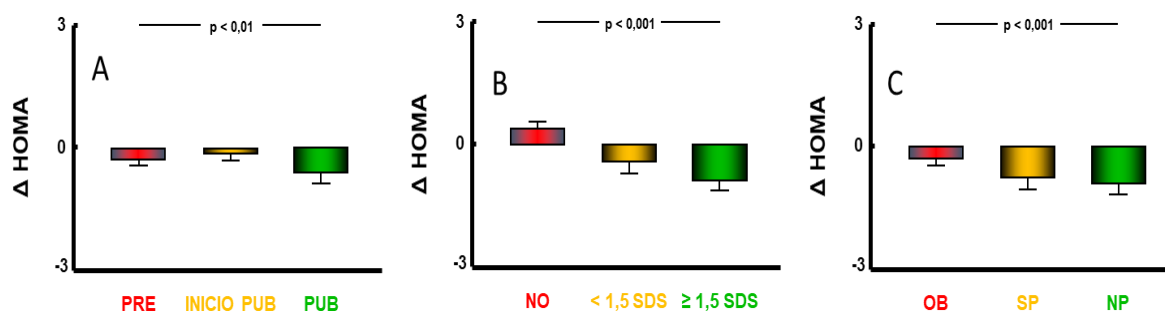
**Tabla 9:** Comparación de la prevalencia de IHC en situación basal (B) y situación final (F) según sexo, pubertad, etnia, descenso de IMC-SDS y diagnóstico final. *Abreviaturas:* IHC: Intolerancia a hidratos de carbono; IMC: Índice de masa corporal; NS: No significativo; SDS: Standard deviation score (Z-score). Los datos están expresados en %.

Existió un descenso significativo en los niveles de HbA1c en el conjunto de la muestra ( $-0,10\% \pm 0,30$ ;  $p < 0,001$ ) sin existir relación con la glucemia ni con la evolución del IMC-SDS.

El índice HOMA descendió significativamente en el conjunto de la muestra ( $-0,35 \pm 2,07$ ;  $p < 0,001$ ). Este descenso fue más intenso en los pacientes puberales, en los pacientes con pérdida de IMC-SDS y en pacientes con mejor diagnóstico final (**Tabla 10 y Figura 16**). Se objetivó un mayor descenso del HOMA a mayor descenso del IMC-SDS ( $r = +0,15$ ;  $p < 0,01$ ).

		Descenso HOMA	Valor p
Sexo	Femenino	$-0,17 \pm 1,71$	<i>intersexos</i> NS
	Masculino	$-0,48 \pm 2,00$	
Pubertad	Prepuberal	$-0,10 \pm 1,37$	<i>interpuberal</i> <0,01
	Inicia pubertad	$-0,07 \pm 1,26$	
	Puberal	$-0,61 \pm 2,25$	
Etnia	Caucásica	$-0,27 \pm 2,10$	<i>interétnica</i> NS
	Hispana	$-0,61 \pm 1,97$	
Descenso de IMC-SDS	No	$-0,14 \pm 1,61$	<i>intergrupo</i> <0,001
	Moderado	$-0,40 \pm 1,75$	
	Intenso	$-0,89 \pm 2,04$	
Diagnóstico final	Obesidad	$-0,14 \pm 1,26$	<i>intergrupo</i> <0,001
	Sobrepeso	$-0,74 \pm 1,35$	
	Normopeso	$-0,91 \pm 1,64$	

**Tabla 10:** Comparación del descenso de HOMA entre la situación basal (B) y la situación final (F) según sexo, pubertad, etnia, descenso de IMC-SDS y diagnóstico final. Abreviaturas: IMC: Índice de masa corporal; NS: No significativo; SDS: *Standard deviation score* (Z-score). Los datos están expresados en media  $\pm$  SD.



**Figura 16:** Comparación de la variación ( $\Delta$ ) del índice HOMA al final del seguimiento respecto al inicio entre los distintos grupos de pacientes establecidos según su situación respecto al desarrollo puberal (A), descenso de IMC-SDS (B) y diagnóstico al final del seguimiento (C). Abreviaturas: NP: Normopeso; OB: Obesidad; PRE: Prepuberal; PUB: Puberal; SDS: Standard deviation score (Z-score); SP: Sobrepeso. Los datos son expresados como media  $\pm$  EEM.

### Ácido úrico y perfil lipídico

Los niveles de ácido úrico al final del seguimiento ( $5,06 \pm 1,18$  mg/dl) se mantuvieron similares a los iniciales, pero la prevalencia de hiperuricemia (12,6%) fue menor ( $p < 0,05$ ). Se observó una mayor disminución de los niveles de ácido úrico a mayor pérdida del IMC-SDS ( $r = 0,12$ ;  $p < 0,05$ ).

Los niveles de triglicéridos descendieron significativamente al final del seguimiento ( $-4,99 \pm 53,54$  mg/dl;  $p < 0,01$ ). Un mayor descenso del IMC-SDS significó una mayor disminución de los niveles de TG ( $r = 0,12$ ;  $p < 0,01$ ).

Los niveles de HDL aumentaron al final del seguimiento ( $+2,81 \pm 8,72$  mg/dl;  $p < 0,001$ ). Un mayor descenso del IMC-SDS resultó en un mayor aumento de los niveles de HDL ( $r = -0,2$ ;  $p < 0,001$ ).

Existió un descenso significativo al final del seguimiento de los niveles de LDL ( $-4,89 \pm 17,50$  mg/dl;  $p < 0,001$ ). Se observó un mayor descenso de LDL a mayor disminución del IMC-SDS ( $r = 0,19$ ;  $p < 0,001$ ).

### 3. GRANDES PERDEDORES

El subgrupo compuesto por 252 pacientes que habían conseguido una disminución  $> -1,5$  SDS de IMC y/o  $> 10\%$  de su peso se describe en la **Tabla 11**.

<b>EDAD</b> (media $\pm$ DE)	10,41 $\pm$ 3,19
<b>ETNIA</b> (%)	
Caucásica	78,60
Hispana	17,10
Otras	4,30
<b>SEXO</b> (%)	
FEMENINO	38,50
MASCULINO	61,50
<b>PUBERTAD</b> (%)	
Prepuberal	57,10
Puberal	42,90
<b>IMC-SDS</b>	4,24 $\pm$ 1,46

**Tabla 11:** Descripción del subgrupo Grandes Perdedores.

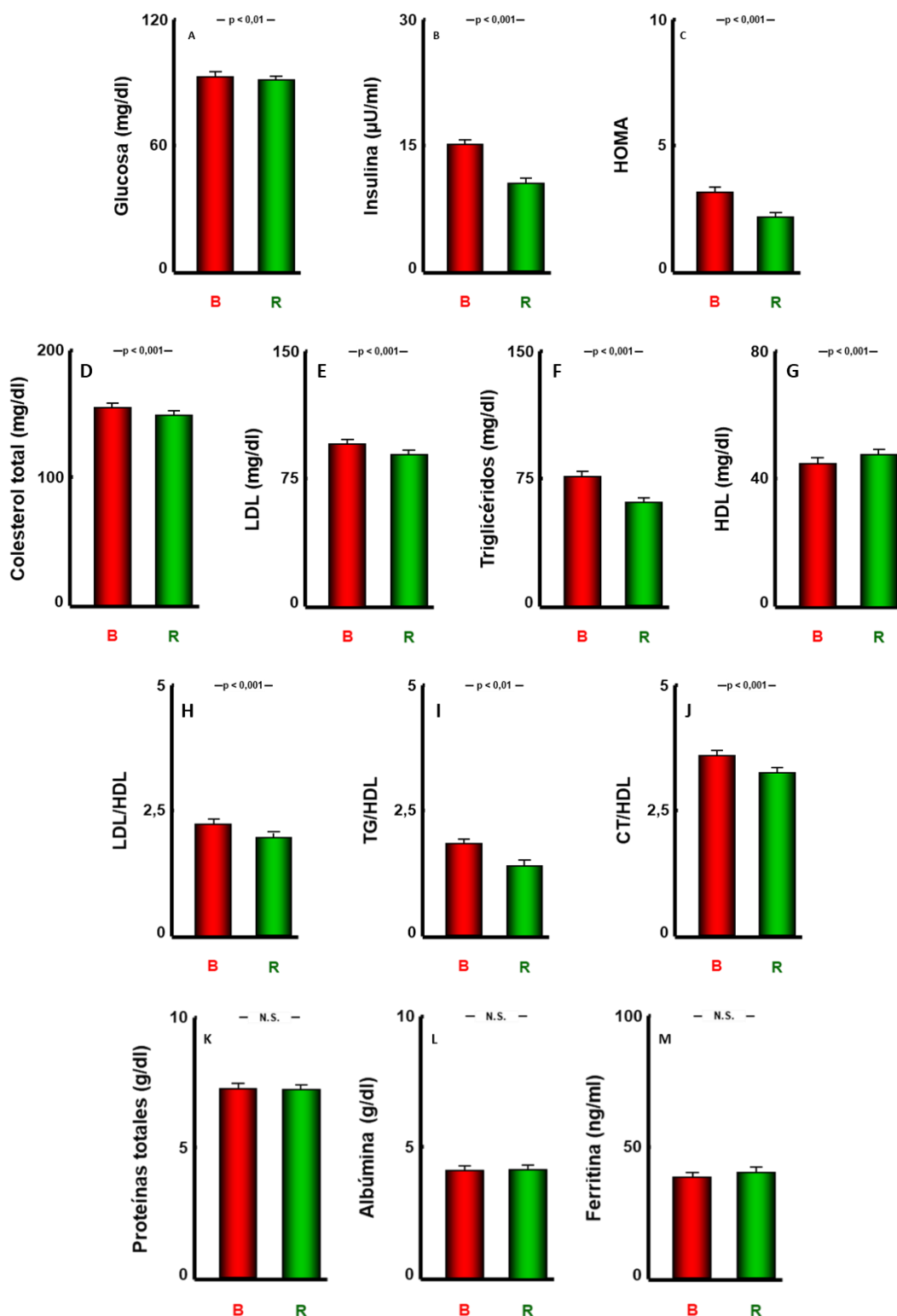
Entre los pacientes en periodo prepuberal había 43 niñas (29,9%) y 101 niños (70,1%) mientras que entre los pacientes en periodo puberal había 54 niñas (50%) y 54 niños (50%). Existía una diferencia significativa en la distribución por sexos en función del momento del desarrollo puberal con un predominio de niños en el periodo prepuberal ( $\chi^2$ : 10,57;  $p < 0,01$ ).

El tiempo medio hasta la reducción ponderal fue  $0,94 \pm 0,86$  años, sin diferencias significativas en la distribución por grupos según sexo, etnia y/o pubertad. El 35,3% de este subgrupo consiguió la reducción en menos de 6 meses; el 74,2%, antes de los 12 meses. Un mayor porcentaje de pacientes prepuberales (43,8%), frente al de los pacientes puberales (24,1%), consiguió la reducción en menos de 6 meses ( $p < 0,01$ ). La pérdida ponderal media conseguida en R fue de  $3,85 \pm 5,92$  kg. Esta pérdida ponderal representó una disminución media de IMC-SDS de  $-1,59 \pm 0,77$ . Los pacientes puberales necesitaron un mayor descenso de su peso corporal que los prepuberales (6,01 vs. 2,01 kg;



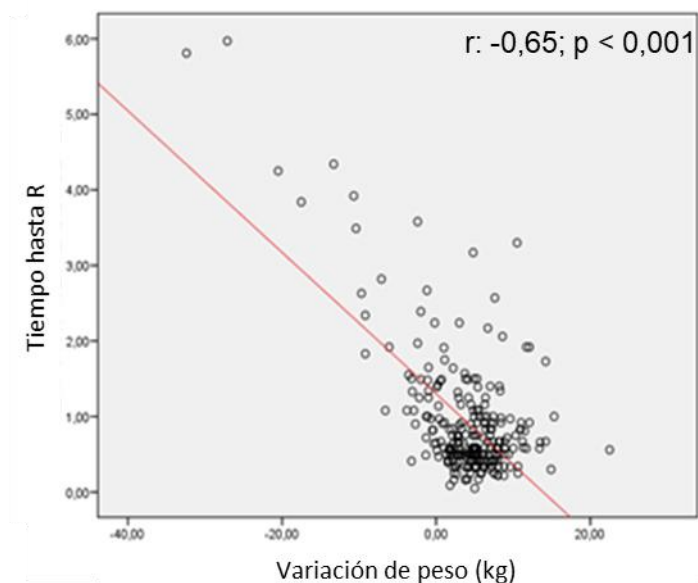
p<0,001) para conseguir el objetivo de reducción ponderal establecido, mientras que en los pacientes prepuberales un menor descenso ponderal representó una mayor disminución del IMC-SDS que en los pacientes puberales (-1,77 vs. -1,35 SDS; p<0,001). El 56,7% de la muestra consiguió un descenso > -1,5 SDS de IMC, mientras que el restante 43,3% consiguió una pérdida > 10 % del peso corporal, pero un descenso < -1,5 SDS de IMC. El 67,4% de los pacientes prepuberales consiguió un descenso > -1,5 SDS de IMC frente al 42,6% de los pacientes puberales. De los pacientes en los que se disponía el antecedente de obesidad parental (n=800), 132 (16,5%) lograron una reducción ponderal intensa antes de los 12 meses de tratamiento, sin observarse diferencias significativas en el porcentaje de pacientes con pérdida ponderal en relación con el antecedente de obesidad en ninguno, uno o ambos padres.

En el conjunto de la muestra se objetivó un incremento de los niveles de HDL (p<0,001) y una reducción de glucemia basal (p<0,01), insulinemia basal (p<0,001), HOMA (p<0,001) y del resto de parámetros del perfil lipídico (colesterol total [p<0,001], LDL [p<0,001], triglicéridos [p<0,001], LDL/HDL [p<0,001], TG/HDL [p<0,01] y CT/HDL [p<0,001]) como consecuencia de la reducción ponderal, sin afectación de los marcadores nutricionales (proteínas totales, albúmina y ferritina) **(Figura 17)**.



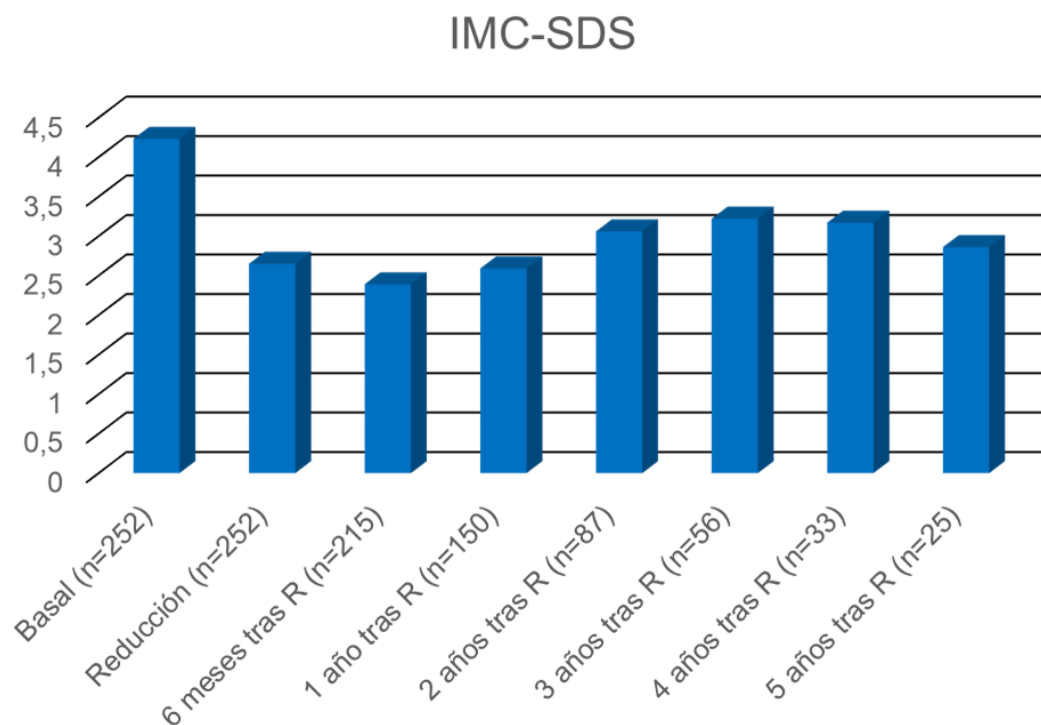
**Figura 17:** Comparación de glucosa (A), insulina (B), HOMA (C), CT (D), LDL (E), TG (F), HDL (G), LDL/HDL (H), TG/HDL (I), CT/HDL (J), proteínas totales (K), albúmina (L) y ferritina (M) entre pacientes en el momento basal (B) y tras la reducción (R). *Abreviaturas:* CT: Colesterol total; TG: Triglicéridos. Los datos están expresados en media ± EEM.

Cuanto mayor fue el tiempo empleado en conseguir la reducción ponderal significativa, la reducción ponderal neta en kg fue menor ( $r=-0,65$ ;  $p<0,001$ ), pero la reducción del IMC-SDS fue mayor ( $r=0,18$ ;  $p<0,01$ ). Una mayor disminución del peso corporal en kg permitió conseguir un mayor descenso de los niveles de glucosa basal ( $r=-0,14$ ;  $p<0,05$ ), insulina basal ( $r=-0,23$ ;  $p<0,01$ ) y de HOMA ( $r=-0,24$ ;  $p<0,01$ ). No se observaron correlaciones entre la magnitud de los cambios metabólicos tras la reducción ponderal en los parámetros estudiados y el tiempo empleado en dicha reducción (**Figura 18**).



**Figura 18:** Correlación entre el tiempo empleado hasta la reducción (R) y la pérdida de peso (Kg)..

En el seguimiento longitudinal se pudo comprobar cómo el IMC-SDS medio de los pacientes se mantuvo estable durante el año posterior a la reducción ponderal, objetivándose una recuperación ponderal parcial en el 2º año post-R, con un mantenimiento de dicho IMC durante el tercer y cuarto años post-R y un nuevo descenso leve del IMC en el quinto año post-R (**Figura 19**).



**Figura 19:** Evolución del IMC-SDS a lo largo del tiempo de seguimiento. Los datos son expresados en media  $\pm$  SD.

## **IX. DISCUSIÓN**

### **Situación del paciente pediátrico al consultar por obesidad**

Este estudio pone de manifiesto la influencia de la edad y el sexo, tanto en el momento en que se produce la primera consulta como en las características del seguimiento en una consulta especializada en obesidad, así como la influencia de la propia obesidad sobre el crecimiento de estos pacientes, teniendo en cuenta el sexo y las particularidades étnicas. Además, estas singularidades étnicas determinan una predisposición a las comorbilidades metabólicas, con una tasa extremadamente baja de DM tipo 2 y muy baja de AGA en nuestro medio y una función relevante de la hiperinsulinemia, particularmente cuando se manifiesta durante el ayuno o cuando la hiperinsulinemia máxima en el TTOG es tardía.

Se observó un periodo de tiempo considerable entre el inicio de la intensificación de la ganancia ponderal en los pacientes, la advertencia de ello por parte de los progenitores y la edad en la que finalmente tuvo lugar la consulta. Esto conllevó el retraso del diagnóstico de la obesidad y la puesta en marcha de la intervención terapéutica. Será, por consiguiente, de gran importancia concienciar a los progenitores sobre la obesidad infantil para conseguir un diagnóstico precoz, ya que, como se ha demostrado en estudios previos, en los adolescentes con obesidad, el mayor aumento ponderal suele ocurrir en la primera infancia, entre los 2 y 6 años, y la mayoría de los niños con obesidad a esa edad persisten con ella en la adolescencia (190). A pesar de una edad media entre sexos similar en el momento en que los padres toman conciencia de la obesidad de sus hijos como enfermedad, la consulta por obesidad en el caso de los pacientes adolescentes fue más frecuente en mujeres de ambas razas, incluso cuando los estudios epidemiológicos muestran una mayor prevalencia de sobrepeso y obesidad en adolescentes varones (191). Esto podría estar relacionado con una mayor importancia conferida al efecto de la obesidad en la apariencia física en este rango de edad en las mujeres y al supuesto del fin del crecimiento lineal y su efecto de mejora sobre el IMC después de la menarquia. Destaca que la mayoría de la

población estudiada presentó las características de comportamiento más frecuentemente asociadas con el desarrollo de la obesidad (192,193), que podrían abordarse y tratarse adecuadamente en el entorno de la atención primaria. Sin embargo, los resultados generalmente frustrantes del tratamiento conservador junto con la demanda de los padres influyen en la derivación de estos pacientes a las unidades especializadas en obesidad.

Se ha postulado un cuadro clínico de aumento del crecimiento lineal con maduración esquelética avanzada, pero una estatura adulta final normal en niños con obesidad, sugiriéndose que pueda ser consecuencia del aumento de la conversión periférica de andrógenos de baja potencia a estrógenos mediante aromatasas dependiente del tejido adiposo (194,195). No obstante, algunas singularidades de esta declaración se han planteado en este estudio. En efecto, en situación basal, el grado de aceleración en la maduración ósea fue mayor en las pacientes puberales y en el sexo femenino, mientras que en los pacientes prepuberles y en el sexo masculino se observó una mayor tasa de hipercrecimiento sobre la talla genéticamente determinada. Además, un mayor IMC en estos pacientes se correspondió con un mayor grado de aceleración de la maduración esquelética y un mayor hipercrecimiento sobre la talla genéticamente determinada.

Curiosamente, los pacientes con hiperinsulinemia en ayunas mostraron una edad ósea más avanzada, previamente descrita (196), pero con un grado de hipercrecimiento similar al de los pacientes con normoinsulinemia en ayunas, lo que eventualmente podría determinar un riesgo de menor talla final como una consecuencia negativa de la hiperinsulinemia en la obesidad durante la infancia. Además, aunque ya se ha señalado el papel de la etnia en el crecimiento de los pacientes con obesidad (197), nuestros datos muestran de manera novedosa cómo estos efectos de la obesidad sobre el crecimiento y la maduración ósea son más intensos en los pacientes hispanos.

En nuestra cohorte se observó la influencia del sexo masculino y la pubertad en la glucemia en ayunas del paciente con obesidad, pero sin correlación

con el exceso de IMC o la variabilidad interétnica. Sin embargo, a diferencia de los informes que muestran un aumento de la prevalencia de DM tipo 2 en niños y adolescentes con obesidad (198), pero de manera consistente con otros estudios (199–201), la prevalencia de DM tipo 2 en nuestra cohorte fue extremadamente baja, incluso cuando la mayoría de los pacientes tenían una obesidad grave (IMC promedio alrededor de +4 SDS) y aun existiendo una proporción significativa de pacientes hispanos incluidos, aunque eran casi completamente de origen no mexicano (peruano, ecuatoriano, colombiano y boliviano). Por consiguiente, el origen diferente de la subpoblación de inmigrantes debe ser tenido en consideración habida cuenta de las diferencias existentes entre países en la prevalencia de la DM tipo 2 asociada a la obesidad en niños y adolescentes (202).

Entre las categorías de alteración glucémica definidas por la ADA como de riesgo de desarrollo de DM tipo 2 (AGA, HbA1c 5,7-6,4% e IHC) (179), la más prevalente (22,4%) fue la HbA1c entre 5,7% y 6,4%. A pesar de su asociación con un HOMA más alto y mayor glucemia en ayunas, no se asoció a una prevalencia más alta de otras comorbilidades metabólicas. Del mismo modo, la AGA aislada no se asoció a otras comorbilidades metabólicas ni a hiperinsulinemia [en cambio, tras una insulinemia superior a los 30 minutos, mostró un AUC de la insulina más baja, como se ha descrito previamente (203)]. En consecuencia, la relevancia clínica postulada de la AGA aislada o una HbA1c entre 5,7% y 6,4% en la obesidad infanto-juvenil es cuestionable (204–206). En este sentido, es menester destacar que sólo 7 pacientes (0,05% de la cohorte) presentaron AGA de acuerdo con los criterios de la OMS (glucemia límite de 110 mg/dl en ayunas), lo que no permitió la comparación estadística, intensificando la idea de una alteración tardía de la glucemia en la obesidad infanto-juvenil en nuestro entorno. Sin embargo, el número limitado de comorbilidades metabólicas observado en asociación con la AGA cuando se atiende a los criterios de la ADA podría sugerir que, al menos en los niños, los criterios de la OMS para la AGA podrían ser más adecuados para identificar a los pacientes con afectación real del metabolismo de los hidratos de carbono y en riesgo de alteraciones metabólicas asociadas.

En contraste, la asociación de la IHC con una mayor gravedad de la obesidad, hiperinsulinemia en ayunas y niveles más altos de ácido úrico y triglicéridos señala a la IHC entre los "estados prediabéticos" más importantes dentro de la posible comorbilidad metabólica en niños y adolescentes con obesidad. A diferencia de los otros "estados prediabéticos o de riesgo de diabetes" sugeridos por la ADA, la IHC se caracteriza por un grado notablemente mayor de hiperinsulinismo en ayunas y después de la sobrecarga oral de glucosa (205), lo que se asocia al desarrollo de mayor número de comorbilidades metabólicas asociadas.

Se ha demostrado la asociación entre la hiperinsulinemia en ayunas y la hiperuricemia (207,208), como también la influencia étnica en los niveles séricos de ácido úrico (209), con niveles más bajos de ácido úrico en los pacientes hispanos. Además, la hiperinsulinemia en ayunas puede condicionar alteraciones en la utilización de los ácidos grasos almacenados en el músculo (210,211) subyacentes al aumento asociado de los triglicéridos y la disminución del colesterol-HDL (212). Al contrario, los niveles de colesterol-LDL parecen sufrir una gran influencia genética, con una menor influencia de la hiperinsulinemia en ayunas (213–215).

Además de la influencia ya conocida de la pubertad sobre la hiperinsulinemia (más evidente en el sexo masculino de nuestra cohorte), la asociación descrita entre la hiperinsulinemia en ayunas y el resto de las comorbilidades metabólicas se ve reforzada por las correlaciones observadas cuando se estudió la cohorte completa (inexistente con el colesterol-LDL) y la mayor prevalencia de comorbilidades metabólicas en los pacientes con hiperinsulinemia (incluso cuando el umbral patológico de ésta, siempre controvertido, se sitúa empíricamente en 15  $\mu$ U/ml, aún en pacientes en periodo puberal).

De especial relevancia es la contribución novedosa de este estudio en la demostración de la presencia de un pico de hiperinsulinemia tardío en el TTOG. En efecto, hemos podido evidenciar que cuanto más tarde aparezca el pico de



secreción de insulina en el TTOG, los índices de sensibilidad a la insulina son más bajos y peor es el perfil metabólico observado en los pacientes. Esta observación concuerda con los estudios previos realizados en pacientes adultos con obesidad en los que se ha propuesto un pico de hiperinsulinemia postprandial tardío como un factor predictor del riesgo de desarrollar DM tipo 2 (216), si bien esta observación no se ha comunicado previamente en una gran cohorte de pacientes con obesidad infanto-juvenil hasta la fecha.

Resulta destacable que, en nuestra cohorte, a pesar de que los pacientes hispanos mostraron niveles de insulina en ayunas más altos que los pacientes caucásicos (quizás debido a la diferente distribución de la grasa corporal) (217,218), no se observaron diferencias en el WBISI ni en el AUC-insulina. Por lo tanto, a pesar de la conocida variabilidad en la medición de la insulina que dificulta su interpretación y que algunos autores postulan su falta de utilidad clínica (219,220), nuestros resultados sugieren que una evaluación cuidadosa de la insulinemia en ayunas y en el TTOG puede ser útil para determinar el riesgo metabólico de los niños y adolescentes con obesidad.

Sobre estas bases, en referencia a la definición del SM en la infancia, debe revisarse si la consideración exclusiva de AGA y DM tipo 2 como marcadores de la alteración del metabolismo de los hidratos de carbono en los niños con obesidad para la definición del síndrome metabólico resulta adecuada (221), o si, por el contrario, la hiperinsulinemia (ya en ayunas, ya postprandial) o la IHC en el TTOG deberían considerarse como criterios más válidos de la alteración del metabolismo de los HC en cualquier definición del SM asociado a la obesidad en la infancia (lo que determinaría un aumento significativo en la prevalencia del SM, como se muestra en nuestra cohorte). Además, la tendencia mostrada a sobreestimar la prevalencia de hipertensión arterial en estos pacientes también debe considerarse en el diagnóstico del SM (222).

Otro resultado relevante observado en este estudio fue la mayor prevalencia de esteatosis hepática observada en los pacientes hispanos, aspecto previamente descrito (223). Estudios previos señalan el posible papel del aumento

de la grasa del tronco en un mayor grado de trastorno metabólico, lo que determina el depósito de grasa ectópica y la lipotoxicidad (224,225). Este hecho se ve reforzado por la relación encontrada de esteatosis hepática con mayores HOMA y niveles de triglicéridos y menores WBISI y niveles de colesterol-HDL, lo que sugiere esta relación como un predictor útil de alteraciones metabólicas en los niños y adolescentes con obesidad.

No obstante lo anterior, es preceptivo indicar que no todos los pacientes con obesidad tienen alteraciones metabólicas, pudiendo considerarse algunos de ellos “metabólicamente sanos” (en nuestra cohorte descritos como pacientes con perfil lipídico, glucemia basal y uricemia normales en su evaluación basal). La prevalencia establecida para este subgrupo de pacientes en los diferentes estudios previos es considerable y similar a la de la cohorte estudiada, aunque es muy variable al no estar establecidos unos criterios unificados (226–228). En este estudio, el grupo de pacientes con obesidad “metabólicamente sano” mostró menor IMC y esta condición fue menos prevalente entre los pacientes de etnia hispana y entre los pacientes con hiperinsulinemia en ayunas. En estos pacientes con obesidad considerados “metabólicamente sanos”, se demostró que aquellos con hiperinsulinemia en ayunas, pese a la ausencia de otras alteraciones, tenían una obesidad más grave y un peor perfil metabólico, aunque con valores dentro de los límites considerados normales, que aquellos sin hiperinsulinemia en ayunas, reforzando el papel de la hiperinsulinemia en ayunas como marcador de alteración metabólica en los niños y adolescentes con obesidad, e incluso en los pacientes que no tienen obesidad (226–228), así como el hecho de que este estado “metabólicamente sano” parece ser un periodo transitorio que precede al desarrollo de las alteraciones bioquímicas. No obstante, es necesario efectuar más estudios para investigar la posibilidad de fijar la hiperinsulinemia como primer marcador de la alteración metabólica en el paciente con obesidad y su tratamiento para evitarla precozmente.

La implicación de la obesidad parental en la gravedad de la obesidad infanto-juvenil y sus comorbilidades asociadas se asume, aunque continúa siendo

controvertida. Su posible influencia sobre el éxito del tratamiento conservador está insuficientemente caracterizada (133). Los resultados de este estudio muestran cómo el IMC de los padres influye en varios aspectos de la obesidad de sus hijos en edad pediátrica, así como en las comorbilidades asociadas.

En efecto, hemos encontrado una obesidad (valorada por IMC) más grave en aquellos niños y adolescentes con algún progenitor con obesidad. El IMC era todavía más elevado en aquellos pacientes con ambos progenitores con obesidad. Este hecho, aunque controvertido, es apoyado en estudios previos, sobre todo en la influencia en edades tempranas de la infancia (<10 años), aspecto importante ya que la obesidad presente en las etapas precoces de la vida puede ser un factor determinante en el mantenimiento o desarrollo de obesidad en la edad adulta (229–231).

Cuando solo uno de los progenitores tenía obesidad y éste era la madre, los niños y adolescentes tendían a un mayor IMC, siendo esta asociación más fuerte que con el antecedente de obesidad en el padre. La asociación de la obesidad materna y el mayor riesgo de obesidad y comorbilidades metabólicas a lo largo de la vida de su hijo está claramente afianzada y se explica, al menos en parte, por la existencia de factores prenatales y perinatales asociados al desarrollo de obesidad en etapas posteriores (232–236).

La obesidad en los niños y adolescentes cuyos progenitores tienen obesidad es más grave, no sólo cuantificada por IMC, sino también por el hallazgo de comorbilidades metabólicas más intensas. En esta cohorte, la hiperinsulinemia en ayunas y durante el TTOG fue mayor en aquellos pacientes con el antecedente de obesidad parental. Sin embargo, esto no se reflejó en la glucemia, que fue similar, independientemente del antecedente de obesidad parental. Esto refrenda una vez más la función relevante de la hiperinsulinemia como marcador precoz de enfermedad metabólica en la obesidad infanto-juvenil. Además, este resultado corrobora los aportados en estudios previos que también describen una mayor hiperinsulinemia en los pacientes con padres con obesidad, relacionándolo con

otros factores de riesgo cardiovascular (FRCV) (obesidad, dislipidemia e hipertensión arterial) que conforman el SM (237–239).

En esta cohorte, la obesidad parental también determinó una mayor prevalencia de SM, mayor cuando ambos progenitores tenían obesidad. De hecho, la prevalencia de SM en esta cohorte fue mayor que la encontrada en otros estudios previos que también relacionan SM y obesidad tanto de uno como de ambos progenitores (240,241). Este hecho podría estar relacionado con la obesidad más grave de los pacientes incluidos en este estudio (mayor IMC-SDS) y por tratarse de una cohorte hospitalaria en la que la presencia de alteraciones metabólicas es mayor.

A pesar de este hallazgo, no existían diferencias destacables en el perfil lipídico, salvo un mayor CT/HDL en los pacientes con ambos padres con obesidad, de manera contraria a otros estudios previos que sí establecen mayores niveles de triglicéridos y colesterol-LDL y menores niveles de colesterol-HDL en niños y adolescentes con padres con obesidad y afectos de SM (237,238), aunque esto podría estar relacionado con la menor edad media de los pacientes de esta cohorte.

En los pacientes con un solo progenitor con obesidad, la hiperinsulinemia en ayunas era más intensa en los casos asociados a obesidad materna. Este hallazgo corrobora las observaciones previas en las que está demostrada la influencia de la obesidad materna en el desarrollo de hiperinsulinemia y obesidad incluso en niños que nacen con un peso adecuado para la edad gestacional (242), siendo novedosa de este estudio la aportación del carácter diferencial frente a la obesidad paterna.

## **Evolución del paciente pediátrico afecto de obesidad en una consulta especializada**

En este estudio existe una elevada tasa de abandono del seguimiento por parte de los pacientes, si bien ésta es similar a otras cohortes de pacientes con obesidad (149,150,243), destacando que, en la gran mayoría de los casos, el abandono es muy precoz, produciéndose frecuentemente inmediatamente después de la valoración inicial, incluso antes de la realización de las pruebas complementarias iniciales. La causa fundamental de este abandono tan precoz es, con alta probabilidad, la escasa conciencia de enfermedad que supone la obesidad en las familias y los pacientes, que no comprenden los riesgos que supone para la salud y, por lo tanto, aceptar como saludables estilos de vida opuestos a las recomendaciones dietéticas y de ejercicio físico propuestas al inicio del seguimiento (151,152).

Otra probable causa puede ser la rápida aparición, no justificada, de frustración y desánimo en el paciente y la familia si no se obtiene un resultado rápido de disminución de IMC como era esperado (150). Estos mismos factores parecen subyacer al hecho de que, aunque algunos pacientes reinician el seguimiento, coincidiendo con la aparición de nuevas comorbilidades asociadas y ante la insistencia de sus médicos responsables de Atención Primaria, la tasa de abandono de la atención especializada vuelve a ser considerablemente elevada entre ellos. Esto pone de manifiesto el papel esencial que debe desempeñar la Atención Primaria en el seguimiento y tratamiento del paciente con obesidad (158,159), tanto en el entorno clínico como comunitario, mediante la evaluación y vigilancia del estado de peso, la promoción de un estilo de vida saludable, el tratamiento clínico, referencias a programas de educación de salud comunitaria y defensa de políticas comunitarias frente a la obesidad.

Superado este primer gran obstáculo en la adherencia al seguimiento del paciente con obesidad, la tasa de abandono se mantiene estable en el seguimiento a largo plazo, debiéndose sobre todo al incumplimiento reiterado de las recomendaciones dietéticas y de ejercicio físico que desemboca en la

desmotivación del paciente al no alcanzar los objetivos marcados inicialmente y que lo llevan a un mayor incumplimiento de las recomendaciones, estableciéndose un “círculo vicioso” difícil de interrumpir (150). A lo largo del seguimiento, se observa un aumento progresivo de la tasa de solicitud de alta médica, debido a aquellos pacientes que sí consiguen materializar sus objetivos iniciales de pérdida ponderal y no creen necesario continuar con el seguimiento, observándose cómo incluso algunos de estos pacientes abandonan el seguimiento sin previo aviso. Esto se debe a una falsa sensación de curación y puede conllevar una mayor tasa de recaída con la vuelta a hábitos alimentarios y de sedentarismo perjudiciales. Algunos autores abogan por mantener el tratamiento de la obesidad infantil durante al menos 3 años, independientemente del cambio inicial del IMC (153). Estudios longitudinales muestran la gran dificultad que existe para mantener la pérdida ponderal después del tratamiento conservador, la utilización de diferentes dietas regladas, tratamiento farmacológico o incluso después de una cirugía bariátrica. Los factores involucrados son variables: el incremento del apetito y la disminución de la sensación de saciedad, el incremento de ghrelina, adaptaciones metabólicas relacionadas con las hormonas tiroideas y el cortisol, entre otras. Una propuesta actual consiste en asumir la obesidad como una patología crónica que, como tal, precisa ser abordada ajustando unas expectativas reales tanto de parte de los pacientes como de los médicos (160).

De los factores parentales (factores comportamentales favorecedores de obesidad, síntomas depresivos, separación/divorcio, nivel socioeconómico, nivel educativo) que pueden influir a corto y largo plazo en la adherencia del niño y del adolescente con obesidad al tratamiento conservador (154–156) se han estudiado dos de ellos: la separación parental y el nivel de estudios parentales.

Las 26,9 rupturas de pareja encontradas por cada 100 pacientes de nuestra cohorte contrastan con las 2,2 rupturas legales de pareja por cada 1000 habitantes, reportadas en nuestro país por el Instituto Nacional de Estadística (INE) en el año 2017 (157). En nuestro estudio, sin embargo, la separación parental no afectó en el grado de adherencia a las visitas programadas de los

pacientes, aunque sí al cumplimiento de las medidas terapéuticas facilitadas, reflejado en la menor disminución de IMC-SDS en los pacientes con padres separados/divorciados.

De acuerdo con los datos mostrados por la Encuesta de Población Activa (EPA) 2016, ajustados a los datos censales (INE) del 2011, en la población española mayor de 25 años, el 1,39% no había completado estudios básicos, el 49,43% había completado estudios básicos, el 24,82% estudios medios y el 23,82% estudios superiores (244). En esta cohorte, se estudió este factor en aquellos pacientes con mayor tiempo de seguimiento y se encontró un perfil similar y representativo de la población española, sin que parezca influir en la adherencia al tratamiento conservador de los pacientes.

Aproximadamente dos tercios de los pacientes consiguieron reducir su IMC, en valores similares a otros estudios precedentes (245–247). Asimismo, los resultados de este estudio ponen de manifiesto la influencia del sexo y el desarrollo puberal en la consecución de la reducción del IMC. Los pacientes varones consiguieron una mayor reducción del IMC, sobre todo aquellos en rango de edad puberal, contrastando con la mayor tasa de consulta en las mujeres durante la adolescencia, como se reflejó anteriormente en este apartado. Este hecho puede denotar una menor motivación o una mayor dificultad en el sexo femenino para la resolución de la obesidad, a pesar de una mayor preocupación mostrada por esta enfermedad, pudiendo influir la fuerte asociación bidireccional entre depresión y obesidad existente en las chicas adolescentes (248). El descenso de IMC conseguido fue superior en los pacientes prepuberales, demostrando que es prioritario para el niño con obesidad consultar de manera precoz y cambiar cuanto antes los hábitos alimentarios y de actividad por unos más saludables (153,249).

Aunque se objetiva un descenso de IMC en un amplio porcentaje de pacientes, sólo una minoría de ellos consigue alcanzar unos valores encuadrados dentro de la definición de normopeso. La mayor reducción de IMC se obtiene en el primer año de seguimiento con una recuperación parcial a partir del segundo año y

una estabilización posterior del IMC. El primer año de seguimiento y tratamiento conservador es, por lo tanto, el más importante y donde se debe hacer hincapié en el logro de los objetivos propuestos, sin descuidar el seguimiento posterior (131). De los estudios actuales sobre seguimiento de la obesidad resalta una idea fundamental: se desconoce la tasa de recuperación de esta patología y cómo es su proceso real de evolución. Predecir el curso de la obesidad, y de los trastornos de conducta alimentaria en general, es muy complicado, por lo que es necesario realizar más estudios de seguimiento que nos permitan conocer los factores de mal pronóstico para así poder avanzar en tratamientos más eficaces e individualizados (250).

Durante el seguimiento, un importante número de pacientes reconoció haber modificado las características de comportamiento más frecuentemente asociadas con el desarrollo de la obesidad (192,193), hecho imprescindible para conseguir la reducción de su IMC y la mejoría de las comorbilidades asociadas (251,252). Este cambio conductual tuvo lugar en casi la totalidad de los pacientes entre la primera y la segunda visita del seguimiento, sin apenas cambios durante el seguimiento posterior en aquellos pacientes que no lo habían realizado. Esto remarca la gran importancia de la primera visita de valoración inicial y el trabajo que debe realizar el facultativo durante la misma a la hora de aclarar a los pacientes y sus familias el concepto de obesidad, su influencia en otros aspectos de la salud, indicar los cambios comportamentales que son requeridos y conseguir la motivación necesaria en el paciente para que sean llevados a cabo (249,253).

El estudio evolutivo del crecimiento lineal y la maduración esquelética mostró las mismas particularidades evidenciadas en el estudio basal, reafirmando su presencia a lo largo de toda la evolución del niño y el adolescente con obesidad. Al inicio del estadio Tanner II, el grado de avance en la maduración ósea fue mayor en los pacientes puberales y en el sexo femenino, mientras que en los pacientes prepuberales y en el sexo masculino se observó una mayor tasa de hipercrecimiento sobre la talla genéticamente determinada, al igual que en el estudio basal. Esto es consistente con el patrón observado de crecimiento



excesivo prepuberal y maduración ósea acelerada, seguido de una velocidad de crecimiento puberal menos intensa (debido a la aceleración de la maduración esquelética) que lleva a la altura final cercana a la talla genéticamente determinada descrita en estos pacientes (162), particularmente en las niñas. Estas diferencias específicas de sexo podrían deberse a la tendencia hacia la precocidad de la maduración puberal descrita en niñas con obesidad (163) junto a la existencia conocida de un subgrupo de niños con obesidad que desarrollan pubertad de forma tardía o retrasada (254), tal como se ha observado en nuestra cohorte. Pese a esta tendencia en el inicio del desarrollo puberal y al menor “estirón puberal” observado, no parece haber diferencia en cuanto al tiempo empleado en completar el desarrollo puberal respecto a la población general, existiendo en esta cohorte igualmente una tendencia hacia la precocidad en la aparición de la menarquia en las niñas con obesidad, tal y como se describe en estudios previos (255), en relación con la presencia de niveles elevados de leptina en estas niñas (256).

En nuestra cohorte se observó la influencia de la reducción del IMC en la mejoría de las comorbilidades metabólicas. Se objetivó una notable disminución de la prevalencia de IHC, siendo más frecuente su resolución en los pacientes que consiguieron mayor reducción de su IMC y que alcanzaron un estado de normopeso; aun así, en la mitad de los pacientes que no consiguieron resolver su obesidad se observó la resolución de la IHC al final del seguimiento, estableciendo la necesidad de instaurar un seguimiento y un tratamiento conservador en estos pacientes no sólo para resolver su obesidad sino también para mejorar sus comorbilidades asociadas. El índice HOMA como marcador de la resistencia a la insulina también disminuyó, viéndose influido igualmente por el descenso de IMC logrado. Se observó la disminución de la prevalencia de hiperuricemia y la mejoría de los niveles del perfil lipídico en relación con la reducción del IMC. Estos resultados son concordantes con los mostrados por estudios previos sobre el impacto de las recomendaciones de dieta y ejercicio físico sobre los niños y adolescentes con obesidad (257–259).

## Grandes perdedores

El análisis de los pacientes considerados “grandes perdedores” puso en evidencia que el tratamiento conservador permite una reducción intensa del IMC, acompañada de una mejoría metabólica, sin afectación del estado nutricional del niño y adolescente con obesidad, independientemente del tiempo invertido en su consecución. La reducción ponderal neta puede ser menor en los pacientes prepuberales que en los puberales para conseguir la misma, o incluso mayor, reducción de IMC debido al potencial crecimiento que todavía mantienen estos pacientes a la espera del inicio del desarrollo puberal y, sobre todo, a la menor dispersión poblacional del IMC en este rango etario, lo que acentúa las variaciones en el IMC estandarizado para un mismo cambio en IMC absoluto. Sin embargo, una mayor pérdida ponderal podría permitir una mejoría metabólica asociada más intensa.

De forma aparentemente contraria a lo esperable, el antecedente de obesidad parental no influyó en la posibilidad de obtener una pérdida ponderal intensa como respuesta al tratamiento conservador en los primeros 12 meses de seguimiento. Este hecho se opone a lo expresado por la escasa evidencia científica publicada, que relaciona el antecedente de obesidad parental con una peor respuesta al tratamiento en los niños y adolescentes con obesidad (133). Es ciertamente innegable que la implicación familiar, independientemente del IMC parental, constituye uno de los principales factores de los que depende la respuesta satisfactoria al tratamiento (260–262). No obstante lo anterior, este hallazgo parece indicar que incluso los progenitores afectados de obesidad son capaces de fomentar en sus descendientes comportamientos saludables, con una tasa de éxito similar a la de los padres sin obesidad. Asimismo, la observación de las dificultades y comorbilidades parentales asociadas a la obesidad por parte de los hijos (particularmente los adolescentes) pueden estimular las iniciativas autónomas para el control ponderal por parte de éstos.

La reducción del IMC conseguida por los pacientes considerados como grandes perdedores puede mantenerse, al menos, hasta 3 años después de su obtención.

En resumen, nuestros resultados demuestran la relación del origen étnico, el sexo, la pubertad y el antecedente de obesidad parental con el desarrollo de las comorbilidades metabólicas en la obesidad infanto-juvenil. Entre las alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono, la DM tipo 2 es harto infrecuente en los niños y adolescentes con obesidad de nuestro entorno. El hallazgo aislado de AGA o el aumento leve de la HbA1c (según los criterios de la ADA) tiene una cuestionable relevancia patológica, a diferencia de la IHC, que está significativamente asociada a un mayor grado de alteración metabólica. Además, se demuestra que la hiperinsulinemia es el paso inicial más frecuente del trastorno del metabolismo de los hidratos de carbono en estos pacientes, estrechamente relacionado con la alteración del metabolismo de los lípidos, poniendo de relevancia la necesidad de una evaluación cuidadosa de la insulinemia en ayunas y, como novedad, del patrón de insulinemia durante el TTOG en los niños y adolescentes con obesidad.

La obesidad es una enfermedad crónica y desde esa perspectiva hay que entender la forma de aproximarse, analizarse y estudiarse, ajustando las expectativas tanto de pacientes como de médicos.

La coordinación entre atención especializada y atención primaria es necesaria en el correcto seguimiento del niño y del adolescente con obesidad para disminuir la elevada tasa de abandono existente y conseguir una adherencia a largo plazo que evite las recaídas, haciendo hincapié en las primeras visitas, claves en la consecución de los cambios comportamentales requeridos para el éxito del tratamiento conservador. Este tratamiento permite la reducción del IMC, que se acompaña de la mejoría de las comorbilidades metabólicas, viéndose influenciado por el sexo y el desarrollo puberal.

Nuestros resultados muestran que el aumento de IMC determina un patrón de crecimiento lineal característico consistente en el avance de la maduración

ósea acompañado de hipercrecimiento sobre la talla genéticamente determinada durante el periodo prepuberal, con un crecimiento puberal menos intenso y un cierto dimorfismo sexual, pero sin afectación de la talla adulta final, que coincide con la talla genéticamente determinada.

Es posible la consecución de una reducción intensa del IMC mediante tratamiento conservador, junto con una mejoría metabólica y sin afectación del estado nutricional independientemente del tiempo necesario para lograrlo. Además, el antecedente de obesidad parental no empeora la probabilidad del éxito terapéutico. Esta reducción se puede mantener hasta 3 años después.

En conclusión, la obesidad poligénica o idiopática en la infancia y adolescencia requiere una dedicación intensiva para obtener logros a veces nada desdeñables en beneficio del paciente y su familia. La ausencia de terapias efectivas limita nuestra acción, hecho que presumiblemente será diferente en las obesidades monogénicas que no conforman el cuerpo de investigación de este estudio.

## **X. CONCLUSIONES**

1. La obesidad no afecta a la adquisición de la talla definitiva, pero determina en la edad prepuberal un patrón de crecimiento longitudinal característico consistente en un mayor crecimiento y maduración ósea durante el periodo prepuberal, junto con una menor ganancia de talla durante la pubertad.
2. El sexo, el desarrollo puberal y el origen étnico influyen en el desarrollo de comorbilidades metabólicas en los niños y adolescentes con obesidad.
3. En los niños y adolescentes caucásicos con obesidad, la DM tipo 2 es extremadamente infrecuente mientras que la hiperinsulinemia en ayunas y/o postprandial es la primera alteración metabólica detectable, siendo precisa su evaluación como potencial precedente de otras alteraciones metabólicas en pacientes con obesidad aparentemente “sanos”.
4. La presencia tardía del pico máximo de secreción insulínica en el TTOG se relaciona con un peor perfil metabólico y es un indicador relevante de alteración del metabolismo de los hidratos de carbono en el paciente con obesidad, poniendo de manifiesto la importancia del análisis detallado del patrón de insulinemia en el TTOG.
5. La presencia de obesidad en alguno de los progenitores se asocia a mayor gravedad de la obesidad y de la hiperinsulinemia en niños y adolescentes afectados de esta patología, intensificándose cuando la obesidad está presente en la madre o en ambos progenitores.
6. Existe una elevada tasa de abandono en el seguimiento del paciente con obesidad infanto-juvenil en atención especializada, siendo necesaria la coordinación con atención primaria para mantener un contacto más estrecho

con el paciente y así conseguir su adherencia a largo plazo y, con ello, el éxito del tratamiento conservador.

7. El tratamiento conservador permite la consecución de una reducción intensa del IMC junto con una mejoría del perfil metabólico y sin afectación del estado nutricional independientemente del tiempo empleado para lograrlo y del antecedente de obesidad en los progenitores.

## **XI. BIBLIOGRAFÍA**

1. Komaroff M. For Researchers on Obesity: Historical Review of Extra Body Weight Definitions. *J Obes.* 2016; 2016:2460285.
2. Alemzadeh R, Rising R, Lifshitz F. Obesity in children. En: Lifhsitz F (ed). *Pediatric Endocrinology.* New York: Informa Healthcare; 2007: Volume 1; pp 1–36.
3. Lifshitz F, Lifshitz JZ. Globesity: The root causes of the obesity epidemic in the USA and now worldwide. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2014; 12(1):17-34.
4. Ogden CL, Carroll MD, Lawman HG, Fryar CD, Kruszon-Moran D, Kit BK, et al. Trends in Obesity Prevalence Among Children and Adolescents in the United States, 1988-1994 Through 2013-2014. *JAMA.* 2016; 315(21):2292-9.
5. Janssen I, Katzmarzyk PT, Boyce WF, Vereecken C, Mulvihill C, Roberts C, et al. Comparison of overweight and obesity prevalence in school-aged youth from 34 countries and their relationships with physical activity and dietary patterns. *Obes Rev.* 2005; 6(2):123-32.
6. Ahluwalia N, Dalmasso P, Rasmussen M, Lipsky L, Currie C, Haug E, et al. Trends in overweight prevalence among 11-, 13- and 15-year-olds in 25 countries in Europe, Canada and USA from 2002 to 2010. *Eur J Public Health.* 2015; 25(Suppl 2):28-32.
7. Paidos'84. Estudio epidemiológico sobre nutrición y obesidad infantil. Madrid: Jofamar; 1985.
8. Serra Majem L, Ribas Barba L, Aranceta Bartrina J, Pérez Rodrigo C, Saavedra Santana P, Peña Quintana L. Childhood and adolescent obesity in Spain. Results of the enKid study (1998-2000). *Med Clin (Barc).* 2003; 121:725-32.

9. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre la Prevención y el Tratamiento de la Obesidad Infantojuvenil. Centro Cochrane Iberoamericano, coordinador. Guía de Práctica Clínica sobre la Prevención y el Tratamiento de la Obesidad Infantojuvenil. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques; 2009. Guías de Práctica Clínica en el SNS: AATRM N° 2007/25.
10. Grupo colaborativo español para el estudio de los Factores de riesgo Cardiovascular en la Infancia y adolescencia. Factores de riesgo cardiovascular en la infancia y adolescencia en España. Estudio Ricardin II: valores de referencia. *An Pediatr (Barc)*. 1995; 43:11-7.
11. Elcarte R, Villa-Elizaga I, Sada J, Gasco M, Oyarzábal M, Sola A et al. Estudio de Navarra (PECNA). Prevalencia de hipertensión arterial, hiperlipidemia y obesidad en la población infanto-juvenil de Navarra. Asociación de estos factores de riesgo. *Acta Pediatr Esp*. 1993; 38:428–36.
12. Moreno LA, Mesana MI, Fleta J, Ruiz JR, González-Gross M, Sarriá A, et al; AVENA Study Group. Overweight, obesity and body fat composition in Spanish adolescents. The AVENA Study. *Ann Nutr Metab*. 2005; 49:71-6.
13. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Estudio de prevalencia de obesidad infantil “Aladino”. 2011.
14. Miqueleiz E, Lostao L, Ortega P, Santos JM, Astasio P RE. Trends in the prevalence of childhood overweight and obesity according to socioeconomic status: Spain, 1987-2007. *Eur J Clin Nutr*. 2014; 68(2):209–14.
15. Instituto Nacional de Estadística (INE). Encuesta Nacional de Salud 2017 [Internet]. [Consultado 07 May 2019]. Disponible en: [https://www.mscbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuestaNac2017/ENSE17\\_pres\\_web.pdf](https://www.mscbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuestaNac2017/ENSE17_pres_web.pdf)
16. Estudio prospectivo Delphi. Costes sociales y económicos de la obesidad y sus patologías asociadas. Madrid: Gabinete de estudios Bernard Krief, 1999.



17. Martos-Moreno GA, Argente J. Obesidades pediátricas: de la lactancia a la adolescencia. *An Pediatr (Barc)*. 2011; 75(1):63.e1-23.
18. Chesi A, Grant SF. The Genetics of Pediatric Obesity. *Trends Endocrinol Metab*. 2015; 26(12):711-21.
19. Min J, Chiu DT, Wang Y. Variation in the heritability of body mass index based on diverse twin studies: A systematic review. *Obes Rev*. 2013; 14(11):871-82.
20. Stunkard AJ, Sørensen TI, Hanis C, Teasdale TW, Chakraborty R, Schull WJ, et al. An adoption study of human obesity. *N Engl J Med*. 1986; 315:193-198.
21. Sørensen TI, Price RA, Stunkard AJ, Schulsinger F. Genetics of obesity in adult adoptees and their biological siblings. *BMJ*. 1989; 298(6666):87-90.
22. Serra-Juhé C, Martos-Moreno GÁ, Bou de Pieri F, Flores R, González JR, Rodríguez-Santiago B, et al. Novel genes involved in severe early-onset obesity revealed by rare copy number and sequence variants. *PLoS Genet*. 2017; 13(5):e1006657.
23. Malik VS, Pan A, Willett WC, Hu FB. Sugar-sweetened beverages and weight gain in children and adults: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2013; 98(4):1084-102.
24. DeBoer MD, Scharf RJ, Demmer RT. Sugar-sweetened beverages and weight gain in 2- to 5-year-old children. *Pediatrics*. 2013; 132(3):413-20.
25. Bhutani S, Schoeller DA, Walsh MC, McWilliams C. Frequency of Eating Out at Both Fast-Food and Sit-Down Restaurants Was Associated With High Body Mass Index in Non-Large Metropolitan Communities in Midwest. *Am J Heal Promot*. 2018; 32(1):75-83.
26. Larson N, Story M. A Review of Snacking Patterns among Children and Adolescents: What Are the Implications of Snacking for Weight Status? *Child Obes*. 2013; 9(2):104-15.

27. Kaur H, Choi WS, Mayo MS, Harris KJ. Duration of television watching is associated with increased body mass index. *J Pediatr*. 2003; 143(4):506-11.
28. Gilbert-Diamond D, Li Z, Adachi-Mejia AM, McClure AC, Sargent JD. Association of a television in the bedroom with increased adiposity gain in a nationally representative sample of children and adolescents. *JAMA Pediatr*. 2014; 168(5):427-34.
29. Kautiainen S, Koivusilta L, Lintonen T, Virtanen SM, Rimpelä A. Use of information and communication technology and prevalence of overweight and obesity among adolescents. *Int J Obes (Lond)*. 2005; 29(8):925-33.
30. Reinehr T, Hinney A, de Sousa G, Austrup F, Hebebrand J, Andler W. Definable Somatic Disorders in Overweight Children and Adolescents. *J Pediatr*. 2007; 150(6):618-22, 622.e1-5.
31. Martos-Moreno GA, Barrios V, Munoz-Calvo MT, Pozo J, Chowen JA, Argente J. Principles and Pitfalls in the Differential Diagnosis and Management of Childhood Obesities. *Adv Nutr*. 2014; 5(3):299S-305S.
32. William J, Klish M. Definition; epidemiology; and etiology of obesity in children and adolescents [Internet]. [Consultado 28 Sep 2016]. Disponible en: [http://uptodate.m-hnaje.csinet.es/contents/definition-epidemiology-and-etiology-of-obesity-in-children-and-adolescents?source=search\\_result&search=obesidad&selectedTitle=1~150](http://uptodate.m-hnaje.csinet.es/contents/definition-epidemiology-and-etiology-of-obesity-in-children-and-adolescents?source=search_result&search=obesidad&selectedTitle=1~150)
33. Portela DS, Vieira TO, Matos SM, de Oliveira NF, Vieira GO. Maternal obesity, environmental factors, cesarean delivery and breastfeeding as determinants of overweight and obesity in children: results from a cohort. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2015; 15:94.
34. Casey PH, Bradley RH, Whiteside-Mansell L, Barrett K, Gossett JM, Simpson PM. Evolution of obesity in a low birth weight cohort. *J Perinatol*. 2012; 32(2):91-6.

35. Vasylyeva TL, Barche A, Chennasamudram SP, Sheehan C, Singh R, Okogbo ME. Obesity in prematurely born children and adolescents: follow up in pediatric clinic. *Nutr J*. 2013; 12(1):150.
36. Lindberg J, Norman M, Westrup B, Öhrman T, Domellöf M, Berglund SK. Overweight, Obesity, and Body Composition in 3.5- and 7-Year-Old Swedish Children Born with Marginally Low Birth Weight. *J Pediatr*. 2015; 167(6):1246-52.e3.
37. Lausten-Thomsen U, Nielsen TRH, Thagaard IN, Larsen T, Holm JC. Neonatal anthropometrics and body composition in obese children investigated by dual energy X-ray absorptiometry. *Eur J Pediatr*. 2014; 173(5):623-7.
38. Lausten-Thomsen U, Bille DS, Nässlund I, Folskov L, Larsen T, Holm JC. Neonatal anthropometrics and correlation to childhood obesity - Data from the Danish Children's Obesity Clinic. *Eur J Pediatr*. 2013; 172(6):747-51.
39. Castillo H, Santos IS, Matijasevich A. Relationship between maternal pre-pregnancy body mass index, gestational weight gain and childhood fatness at 6-7 years by air displacement plethysmography. *Matern Child Nutr*. 2015; 11(4):606-17.
40. Diesel JC, Eckhardt CL, Day NL, Brooks MM, Arslanian SA, Bodnar LM. Gestational Weight Gain and Offspring Longitudinal Growth in Early Life. *Ann Nutr Metab*. 2015; 67(1):49-57.
41. Guo L, Liu J, Ye R, Liu J, Zhuang Z, Ren A. Gestational Weight Gain and Overweight in Children Aged 3-6 Years. *J Epidemiol*. 2015; 25(8):536–43.
42. Andres A, Hull HR, Shankar K, Casey PH, Cleves MA, Badger TM. Longitudinal body composition of children born to mothers with normal weight, overweight, and obesity. *Obesity*. 2015; 23(6):1252-8.

43. Nehring I, Chmitorz A, Reulen H, von Kries R, Ensenauer R. Gestational diabetes predicts the risk of childhood overweight and abdominal circumference independent of maternal obesity. *Diabet Med.* 2013; 30(12):1449-56.
44. Kubo A, Ferrara A, Windham GC, Greenspan LC, Deardorff J, Hiatt RA, et al. Maternal hyperglycemia during pregnancy predicts adiposity of the offspring. *Diabetes Care.* 2014; 37(11):2996-3002.
45. Landon MB, Rice MM, Varner MW, Casey BM, Reddy UM, Wapner RJ, et al. Mild gestational diabetes mellitus and long-term child health. *Diabetes Care.* 2015; 38(3):445-52.
46. Chang Y, Chen X, Zhang ZK. Intrauterine Exposure to Maternal Diabetes is Associated with Adiposity in Children at 6 Years of Age in China. *Biomed Environ Sci.* 2015; 28(2):140-2.
47. Zhu Y, Olsen SF, Mendola P, Yeung EH, Vaag A, Bowers K, et al. Growth and obesity through the first 7 y of life in association with levels of maternal glycemia during pregnancy: A prospective cohort study. *Am J Clin Nutr.* 2016; 103(3):794-800.
48. Washburn L, Nixon P, Russell G, Snively BM, O'Shea TM. Adiposity in adolescent offspring born prematurely to mothers with preeclampsia. *J Pediatr.* 2013; 162(5):912-7.e1.
49. Lefebvre CM, John RM. The effect of breastfeeding on childhood overweight and obesity : A systematic review of the literature. *J Am Assoc Nurse Pract.* 2013; 26(7):386-401.
50. Yan J, Liu L, Zhu Y, Huang G, Wang PP. The association between breastfeeding and childhood obesity: A meta-analysis. *BMC Public Health.* 2014 Dec 13;14:1267.

51. van Deutekom AW, Chinapaw MJ, Vrijkotte TG, Gemke RJ. The association of birth weight and postnatal growth with energy intake and eating behavior at 5 years of age – a birth cohort study. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 2016; 13:15.
52. Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J, Prifti E, Hildebrand F, Falony G, et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature.* 2013; 500(7464):541-6.
53. Schwartz BS, Pollak J, Bailey-Davis L, Hirsch AG, Cosgrove SE, Nau C, et al. Antibiotic use and childhood body mass index trajectory. *Int J Obes.* 2015; 40(4):615-21.
54. Gerber JS, Bryan M, Ross RK, Daymont C, Parks EP, Localio AR, et al. Antibiotic Exposure During the First 6 Months of Life and Weight Gain During Childhood. *JAMA.* 2016; 315(12):1258-65.
55. Gabbert C, Donohue M, Arnold J, Schwimmer JB. Adenovirus 36 and Obesity in Children and Adolescents. *Pediatrics.* 2010; 126(4):721-6.
56. Atkinson RL, Lee I, Shin HJ, He J. Human adenovirus-36 antibody status is associated with obesity in children. *Int J Pediatr Obes.* 2010; 5(2):157-60.
57. Goossens VJ, deJager SA, Grauls GE, Gielen M, Vlietinck RF, Derom CA, et al. Lack of evidence for the role of human adenovirus-36 in obesity in a European cohort. *Obesity (Silver Spring).* 2011; 19(1):220-1.
58. Gurnani M, Birken C, Hamilton J. Childhood Obesity: Causes, Consequences, and Management. *Pediatr Clin North Am.* 2015; 62(4):821-40.
59. Simmonds M, Burch J, Llewellyn A, Griffiths C, Yang H, Owen C, et al. The use of measures of obesity in childhood for predicting obesity and the development of obesity-related diseases in adulthood: A systematic review and meta-analysis. *Health Technol Assess.* 2015; 19(43):1-336.

60. Aarestrup J, Bjerregaard LG, Gamborg M, Ängquist L, Tjønneland A, Overvad K, et al. Tracking of body mass index from 7 to 69 years of age. *Int J Obes*. 2016; 40(9):1376-83.
61. Magarey AM, Daniels LA, Boulton TJ, Cockington RA. Predicting obesity in early adulthood from childhood and parental obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2003; 27(4):505-13.
62. Lake JK, Power C, Cole TJ. Child to adult body mass index in the 1958 British birth cohort: associations with parental obesity. *Arch Dis Child*. 1997; 77(5):376-81.
63. Whitaker RC, Wright JA, Pepe MS, Seidel KD, Dietz WH. Predicting obesity in young adulthood from childhood and prenatal obesity. *N Engl J Med*. 1997; 337(13):869-73.
64. Kristiansen AL, Bjelland M, Brantsæter AL, Haugen M, Meltzer HM, Nystad W, et al. Tracking of body size from birth to 7 years of age and factors associated with maintenance of a high body size from birth to 7 years of age - The Norwegian Mother and Child Cohort study (MoBa). *Public Health Nutr*. 2014; 18(10):1746-55.
65. Kato R, Kubota M, Yasui Y, Hayashi Y, Higashiyama Y, Nagai A. Retrospective tracking of young obese children back to birth in Japan: special attention to the relationship with parental obesity. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2014; 23(4):641-50.
66. Cunningham SA, Kramer MR, Narayan KM. Incidence of Childhood Obesity in the United States. *N Engl J Med*. 2014; 370(17):1660-1.
67. The NS, Suchindran C, North KE, Popkin BM, Gordon-Larsen P. Association of Adolescent Obesity With Risk of Severe Obesity in Adulthood. *JAMA*. 2010; 304(18):2042-7.
68. Ten S, Maclaren N. Insulin resistance syndrome in children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89(6):2526-39.

69. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and  $\beta$ -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985; 28(7):412-9.
70. Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: Comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care*. 1999; 22(9):1462-70.
71. Bender R. Determination of the area under a curve. *Diabetes Care*. 1994. 17(10):1223
72. Tai MM. A mathematical model for the determination of total area under glucose tolerance and other metabolic curves. *Diabetes Care*. 1994; 17(2):152-4.
73. Wareham NJ, Phillips DI, Byrne CD, Hales CN. The 30 minute insulin incremental response in an oral glucose tolerance test as a measure of insulin secretion. *Diabet Med*. 1995; 12(10):931.
74. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2019. *Diabetes Care*. 2019; 42(Supplement 1):S1-S193.
75. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988; 37(12):1595-607.
76. Zimmet P, Alberti KG, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, et al. The metabolic syndrome in children and adolescents - An IDF consensus report. *Pediatr Diabetes*. 2007; 8(5):299-306.
77. Weiss R, Bremer AA, Lustig RH. What is metabolic syndrome, and why are children getting it? *Ann N Y Acad Sci*. 2013; 1281:123-40.
78. Poyrazoglu S, Bas F, Darendeliler F. Metabolic syndrome in young people. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2014; 21(1):56-63.

79. Jung CH, Lee WJ, Song KH. Metabolically healthy obesity: a friend or foe? Korean J Intern Med. 2017; 32(4):611–21.
80. Phillips CM. Metabolically healthy obesity across the life course: epidemiology, determinants, and implications. Ann N Y Acad Sci. 2017; 1391(1):85–100.
81. William J, Klish M. Comorbidities and complications of obesity in children and adolescents [Internet]. [Consultado 27 Oct 2016]. Disponible en: [http://uptodate.m-hnaje.csinet.es/contents/comorbidities-and-complications-of-obesity-in-children-and-adolescents?source=search\\_result&search=obesidad&selectedTitle=7~150](http://uptodate.m-hnaje.csinet.es/contents/comorbidities-and-complications-of-obesity-in-children-and-adolescents?source=search_result&search=obesidad&selectedTitle=7~150)
82. He Q, Karlberg J. BMI in childhood and its association with height gain, timing of puberty, and final height. Pediatr Res. 2001; 49(2):244-51.
83. Scacchi M, Pincelli AI, Cavagnini F. Growth hormone in obesity. Int J Obes Relat Metab Disord. 1999; 23(3):260-71.
84. Argente J, Caballo N, Barrios V, Pozo J, Muñoz MT, Chowen JA, et al. Multiple endocrine abnormalities of the growth hormone and insulin-like growth factor axis in prepubertal children with exogenous obesity: effect of short- and long-term weight reduction. J Clin Endocrinol Metab. 1997; 82(7):2076-83.
85. Laron Z. Is obesity associated with early sexual maturation? Pediatrics. 2004; 113(1 Pt 1):171-2.
86. Herman-Giddens ME, Steffes J, Harris D, Slora E, Hussey M, Dowshen SA, et al. Secondary Sexual Characteristics in Boys: Data From the Pediatric Research in Office Settings Network. Pediatrics. 2012; 130(5):e1058-68.
87. Kaplowitz PB, Slora EJ, Wasserman RC, Pedlow SE, Herman-Giddens ME. Earlier Onset of Puberty in Girls: Relation to Increased Body Mass Index and Race. Pediatrics. 2001; 108(2):347-53.



88. Groner JA, Joshi M, Bauer JA. Pediatric Precursors of Adult Cardiovascular Disease: Noninvasive Assessment of Early Vascular Changes in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 2006; 118(4):1683-91.
89. Friedemann C, Heneghan C, Mahtani K, Thompson M, Perera R, Ward AM. Cardiovascular disease risk in healthy children and its association with body mass index: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2012; 345:e4759.
90. Bruyndonckx L, Hoymans VY, Lemmens K, Ramet J, Vrints CJ. Childhood obesity-related endothelial dysfunction: An update on pathophysiological mechanisms and diagnostic advancements. *Pediatr Res*. 2016; 79(6):831-7.
91. Cote AT, Harris KC, Panagiotopoulos C, Sandor GG, Devlin AM. Childhood obesity and cardiovascular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62(15):1309-19.
92. Sanchez AA, Levy PT, Sekarski TJ, Arbelaez AM, Hildebolt CF, Holland MR, et al. Markers of Cardiovascular Risk, Insulin Resistance, and Ventricular Dysfunction and Remodeling in Obese Adolescents. *J Pediatr*. 2015; 166(3):660-5.
93. Saltijeral A, Isla LP, Pérez-Rodríguez O, Rueda S, Fernandez-Golfin C, Almeria C, et al. Early myocardial deformation changes associated to isolated obesity: A study based on 3D-wall motion tracking analysis. *Obesity (Silver Spring)*. 2011; 19(11):2268-73.
94. Sypniewska G. Laboratory assessment of cardiometabolic risk in overweight and obese children. *Clin Biochem*. 2015; 48(6):370-6.
95. Skinner AC, Perrin EM, Moss LA, Skelton JA. Cardiometabolic Risks and Severity of Obesity in Children and Young Adults. *N Engl J Med*. 2015; 373(14):1307-17.
96. Nogueira-de-Almeida CA, Mello ED. Correlation of body mass index Z-scores with glucose and lipid profiles among overweight and obese children and adolescents. *J Pediatr (Rio J)*. 2018; 94(3):308-312.

97. Giorgio V, Prono F, Graziano F, Nobili V. Pediatric non alcoholic fatty liver disease: Old and new concepts on development, progression, metabolic insight and potential treatment targets. *BMC Pediatr.* 2013; 13:40.
98. Nobili V, Alkhouri N, Alisi A, Della Corte C, Fitzpatrick E, Raponi M, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease A Challenge for Pediatricians. *Jama Pediatr.* 2015; 169(2):170-6.
99. AlKhater SA. Paediatric non-alcoholic fatty liver disease: An overview. *Obes Rev.* 2015; 16(5):393-405.
100. Aggarwal A, Puri K, Thangada S, Zein N, Alkhouri N. Nonalcoholic fatty liver disease in children: recent practice guidelines, where do they take us? *Curr Pediatr Rev.* 2014; 10(2):151-61.
101. Koebnick C, Smith N, Black MH, Porter AH, Richie BA, Hudson S, et al. Pediatric obesity and gallstone disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012; 55(3):328-33.
102. Mehta S, Lopez ME, Chumpitazi BP, Mazziotti MV, Brandt ML, Fishman DS. Clinical Characteristics and Risk Factors for Symptomatic Pediatric Gallbladder Disease. *Pediatrics.* 2012; 129(1):e82-8.
103. Azevedo FR, Brito BC. Influence of nutritional variables and obesity on health and metabolism. *Rev Assoc Med Bras.* 2012; 58(6):714-23.
104. Moore CE, Liu Y. Low serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with total adiposity of children in the United States: National Health and Examination Survey 2005 to 2006. *Nutr Res.* 2016; 36(1):72-9.
105. Grandone A, Marzuillo P, Perrone L, del Giudice EM. Iron metabolism dysregulation and cognitive dysfunction in pediatric obesity: Is there a connection? *Nutrients.* 2015; 7(11):9163-70.
106. Ho M, Halim JH, Gow ML, El-Haddad N, Baur LA, Cowell CT, et al. Vitamin B12 in obese adolescents with clinical features of insulin resistance. *Nutrients.* 2014; 6(12):5611-8.

107. Bhushan B, Ayub B, Loghmanee DA, Billings KR. Metabolic alterations in adolescents with obstructive sleep apnea. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2015; 79(12):2368–73.
108. Muc M, Mota-Pinto A, Padez C. Association between obesity and asthma - Epidemiology, pathophysiology and clinical profile. *Nutr Res Rev.* 2016; 29(2):194-201.
109. Verhulst SL, Schrauwen N, Haentjens D, Suys B, Rooman RP, Van Goal L, et al. Sleep-disordered breathing in overweight and obese children and adolescents: Prevalence, characteristics and the role of fat distribution. *Arch Dis Child.* 2007; 92(3):205-8.
110. Gettys FK, Jackson JB, Frick SL. Obesity in pediatric orthopaedics. *Orthop Clin North Am.* 2011; 42(1):95-105.
111. Snyder S, Turner GA, Turner A. Obesity-related Kidney Disease. *Prim Care.* 2014; 41(4):875-93.
112. Brara SM, Koebnick C, Porter AH, Langer-Gould A. Pediatric idiopathic intracranial hypertension and extreme childhood obesity. *J Pediatr.* 2012; 161(4):602-7.
113. Deurenberg P, Weststrate AJ, Seidell CJ. Body mass index as a measure of body fatness: age-and sex- specific prediction formulas. *Br J Nutr.* 1991; 65(2):105-14.
114. Quetelet A. *Physique sociale ou Essai sur le developpement de ses facultes de l'homme.* Bruxelles: Mucquardt; 1869; 2.
115. Quetelet A. *A Treatise on Man and the Development of his Faculties.* Edinburgh: William & Robert Chambers; 1842.
116. Burton RF. Adolphe quetelet and the BMI: Fact, fiction, and childhood growth. *Obesity.* 2013; 21(1):6.

117. Freedman DS, Khan LK, Serdula MK, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. Inter-relationships among childhood BMI, childhood height, and adult obesity: The Bogalusa Heart Study. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004; 28(1):10-6.
118. Barlow S, Expert Committee. Expert Committee Recommendations Regarding the Prevention, Assessment, and Treatment of Child and Adolescent Overweight and Obesity: Summary Report. *Pediatrics*. 2007; 120 Suppl 4:S164-92.
119. William J, Klish M. Clinical evaluation of the obese child and adolescent [Internet]. [Consultado 25 Oct 2016]. Disponible en: [http://uptodate.m-hnije.csinet.es/contents/clinical-evaluation-of-the-obese-child-and-adolescent?source=search\\_result&search=obesidad&selectedTitle=3~150](http://uptodate.m-hnije.csinet.es/contents/clinical-evaluation-of-the-obese-child-and-adolescent?source=search_result&search=obesidad&selectedTitle=3~150)
120. OMS. Obesidad y sobrepeso. Nota descriptiva nº 311 [Internet]. [Consultado 11 Oct 2017]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/>
121. Jebb SA, Prentice AM. Single definition of overweight and obesity should be used. *BMJ*. 2001; 323(7319):999.
122. Petroff D, Kromeyer-Hauschild K, Wiegand S, l'Allemand-Jander D, Binder G, Schwab KO, et al. Introducing excess body weight in childhood and adolescence and comparison with body mass index and waist-to-height ratio. *Int J Obes (Lond)*. 2015; 39(1):52-60.
123. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ*. 2000; 320(7244):1240-3.
124. Hernández M, Castellet J, Narvaiza JL, Rincón JM, Ruiz I, Sánchez E, et al. Curvas y tablas de crecimiento. Instituto de Investigación sobre Crecimiento y Desarrollo, Fundación Faustino Orbegoza, editor. Madrid: Editorial Garsi; 1988.

125. Kelly AS, Barlow SE, Rao G, Inge TH, Hayman LL, Steinberger J, et al. Severe obesity in children and adolescents: identification, associated health risks, and treatment approaches: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2013; 128(15):1689-712.
126. Skinner AC, Skelton JA. Prevalence and trends in obesity and severe obesity among children in the united states, 1999-2012. *JAMA Pediatr*. 2014; 168(6):561-6.
127. Maffeis C, Pietrobelli A, Grezzani A, Provera S, Tatò L. Waist circumference and cardiovascular risk factors in prepubertal children. *Obes Res*. 2001; 9(3):179-87.
128. Moreno L, Fleta J, Mur L, Rodríguez G, Sarriá A, Bueno M. Waist circumference values in Spanish children—Gender related differences. *Eur J Clin Nutr*. 1999; 53(6):429-33.
129. Parrino C, Vinciguerra F, La Spina N, Romeo L, Tumminia A, Baratta R, et al. Influence of early-life and parental factors on childhood overweight and obesity. *J Endocrinol Invest*. 2016; 39(11):1315-1321.
130. Juonala M, Sabin MA, Burgner D, Cheung M, Kähönen M, Hutri-Kähönen N, et al. Increased body mass index in parent-child dyads predicts the offspring risk of meeting bariatric surgery criteria. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015; 100(11):4257-63.
131. Goldschmidt AB, Stein RI, Saelens BE, Theim KR, Epstein LH, Wilfley DE. Importance of Early Weight Change in a Pediatric Weight Management Trial. *Pediatrics*. 2011; 128(1):e33-9.
132. Ek A, Chamberlain KL, Ejderhamn J, Fisher PA, Marcus C, Chamberlain P, et al. The More and Less Study: A randomized controlled trial testing different approaches to treat obesity in preschoolers. *BMC Public Health*. 2015; 15:735.

133. Nielsen LA, Nielsen TR, Holm JC. The Impact of Familial Predisposition to Obesity and Cardiovascular Disease on Childhood Obesity. *Obes Facts*. 2015; 8(5):319–28.
134. Berge JM, Rowley S, Trofholz A, Hanson C, Rueter M, MacLehose RF, et al. Childhood obesity and interpersonal dynamics during family meals. *Pediatrics*. 2014; 134(5):923–32.
135. McKee C, Long L, Southward LH, Walker B, , McCown J. The Role of Parental Misperception of Child's Body Weight in Childhood Obesity. *J Pediatr Nurs*. 2016; 31(2):196–203.
136. Wolfson JA, Gollust SE, Niederdeppe J, Barry CL. The role of parents in public views of strategies to address childhood obesity in the United States. *Milbank Q*. 2015; 93(1):73–111.
137. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 2004; 114(2 Suppl 4th Report):555-76.
138. Criterios de la *International Diabetes Federation* (IDF) para el diagnóstico de síndrome metabólico [Internet]. [Consultado 26 Oct 2016]. Disponible en: <http://www.idf.org/metabolic-syndrome/children/criteria>
139. Lurbe E, Sorof JM, Daniels SR. Clinical and research aspects of ambulatory blood pressure monitoring in children. *J Pediatr*. 2004; 144(1):7–16.
140. Estrada E, Eneli I, Hampl S, Mietus-Snyder M, Mirza N, Rhodes E, et al. Children's Hospital Association consensus statements for comorbidities of childhood obesity. *Child Obes*. 2014; 10(4):304-17.
141. Jung JH, Jung MK, Kim KE, Kwon AR, Chae HW, Yoon CS, et al. Ultrasound measurement of pediatric visceral fat thickness: correlations with metabolic and liver profiles. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2016; 21(2):75-80.

142. De Groot CJ, Van Den Berg A, Ballieux BEPB, Kroon HM, Rings EHHM, Wit JM, et al. Determinants of Advanced Bone Age in Childhood Obesity. *Horm Res Paediatr.* 2017; 87(4):254-263.
143. Agencia Española de consumo seguridad alimentaria y nutrición. Estrategia NAOS para la nutrición, actividad física y prevención de la obesidad. [Internet]. [Consultado 20 Jul 2017]. Disponible en: [http://www.aecosan.msssi.gob.es/AECOSAN/web/nutricion/seccion/estrategia\\_naos.htm](http://www.aecosan.msssi.gob.es/AECOSAN/web/nutricion/seccion/estrategia_naos.htm)
144. Lafuente MD. Tratamiento Cognitivo Conductual De La Obesidad. *Trastor la Conduct Aliment.* 2011; 14:1490-504.
145. Steinbeck K. Childhood obesity. Treatment options. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2005; 19:455-469.
146. Epstein LH, Wing RR, Valoski A. Childhood obesity. *Pediatr Clin North Am.* 1985; 32(2):363-79.
147. Mead E, Atkinson G, Richter B, Metzendorf M-I, Baur L, Finer N, et al. Drug interventions for the treatment of obesity in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; 11:CD012436.
148. Thakkar RK, Michalsky MP. Update on bariatric surgery in adolescence. *Curr Opin Pediatr.* 2015; 27(3):370-6.
149. Dhaliwal J, Nosworthy NM, Holt NL, Zwaigenbaum L, Avis JL, Rasquinha A, et al. Attrition and the Management of Pediatric Obesity: An Integrative Review. *Child Obes.* 2016; 10(6):461-73.
150. Yackobovitch-Gavan M, Steinberg DM, Endevelt R, Benyamini Y. Factors associated with dropout in a group weight-loss programme: A longitudinal investigation. *J Hum Nutr Diet.* 2015; 28 Suppl 2:33-40.
151. Oksel E, Gündüzoğlu NÇ, Topçu S. The perception of obese persons: Cross cultural considerations. *Holist Nurs Pract.* 2015; 29(4):225-31.

152. Stankiewicz M, Pieszko M, Śliwińska A, Małgorzewicz S, Wierucki Ł, Zdrojewski T, et al. Obesity and diet awareness among Polish children and adolescents in small towns and villages. *Cent Eur J Public Health*. 2014; 22(1):12-6.
153. Danielsson P, Svensson V, Kowalski J, Nyberg G, Ekblom Ö, Marcus C. Importance of age for 3-year continuous behavioral obesity treatment success and dropout rate. *Obes Facts*. 2012; 5(1):34-44.
154. Braden AL, Madowitz J, Matheson BE, Bergmann K, Crow SJ, Boutelle KN. Parent Binge Eating and Depressive Symptoms as Predictors of Attrition in a Family-Based Treatment for Pediatric Obesity. *Child Obes*. 2016; 11(2):165-9.
155. Dhaliwal J, Perez AJ, Holt NL, Gokiert R, Chanoine JP, Morrison KM, et al. Why do parents discontinue health services for managing paediatric obesity? A multi-centre, qualitative study. *Obes Res Clin Pract*. 2017; 11(3):335-343.
156. Spence ND, Newton AS, Keaschuk RA, Ambler KA, Jetha MM, Holt NL, et al. Predictors of Short- and Long-Term Attrition From the Parents as Agents of Change Randomized Controlled Trial for Managing Pediatric Obesity. *J Pediatr Heal Care*. 2017; 31(3):293-301.
157. Instituto Nacional de Estadística (INE). Estadística de Nulidades, Separaciones y Divorcios, Año 2017 [Internet]. [Consultado 08 Mar 2019]. Disponible en: [https://www.ine.es/prensa/ensd\\_2017.pdf](https://www.ine.es/prensa/ensd_2017.pdf)
158. Vine M, Hargreaves MB, Briefel RR, Orfield C. Expanding the Role of Primary Care in the Prevention and Treatment of Childhood Obesity: A Review of Clinic- and Community-Based Recommendations and Interventions. *J Obes*. 2013; 2013:172035.
159. Butte NF, Hoelscher DM, Barlow SE, Pont S, Durand C, Vandewater EA, et al. Efficacy of a Community- Versus Primary Care–Centered Program for Childhood Obesity: TX CORD RCT. *Obesity*. 2017; 25(9):1584-1593.



160. Coelho RCLA. If Obese Patients Overeat sometimes, their Adherence will Last Longer: The Controlled Overeat. *J Obes Eat Disord.* 2016; 2:1.
161. Kelly TL, Specker BL, Binkley T. Pediatric BMD reference database for US white children. *Bone.* 2005; 36:S32.
162. Johnson W, Stovitz SD, Choh AC, Czerwinski SA, Towne B, Demerath EW. Patterns of linear growth and skeletal maturation from birth to 18 years of age in overweight young adults. *Int J Obes.* 2012; 36(4):535-41.
163. De Leonibus C, Marcovecchio ML, Chiavaroli V, De Giorgis T, Chiarelli F, Mohn A. Timing of puberty and physical growth in obese children: A longitudinal study in boys and girls. *Pediatr Obes.* 2014; 9(4):292-9.
164. Martos-Moreno GÁ, Chowen JA, Argente J. Metabolic signals in human puberty: Effects of over and undernutrition. *Mol Cell Endocrinol.* 2010; 324(1-2):70-81.
165. Güemes-Hidalgo M, Ceñal González-Fierro M, Hidalgo Vicario M. Pubertad y adolescencia. *Adolescencia.* 2017; V(1):7-22.
166. Zárate A, Saucedo R. La distrofia adiposo genital o Síndrome de Frohlich: Su contribución al establecimiento de la neuroendocrinología. *Gac Med Mex.* 2007; 143(4):349-50.
167. Kaplowitz PB. Link Between Body Fat and the Timing of Puberty. *Pediatrics.* 2008; 121 Suppl 3:S208-17.
168. Rosenfield RL, Lipton RB, Drum ML. Thelarche, Pubarche, and Menarche Attainment in Children With Normal and Elevated Body Mass Index. *Pediatrics.* 2009; 123(1):84-8.
169. Terry MB, Ferris JS, Tehranifar P, Wei Y, Flom JD. Birth weight, postnatal growth, and age at menarche. *Am J Epidemiol.* 2009; 170(1):72-9.
170. Burt Solorzano CM, McCartney CR. Obesity and the pubertal transition in girls and boys. *Reproduction.* 2010. 140(3):399-410.

171. Wang Y. Is Obesity Associated With Early Sexual Maturation? A Comparison of the Association in American Boys Versus Girls. *Pediatrics*. 2002; 110(5):903-10.
172. Lee JM, Kaciroti N, Appugliese D, Corwyn RF, Bradley RH, Lumeng JC. Body mass index and timing of pubertal initiation in boys. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2010; 164(2):139-44.
173. Juul A, Magnusdottir S, Scheike T, Prytz S, Skakkebaek NE. Age at voice break in Danish boys: Effects of pre-pubertal body mass index and secular trend. *Int J Androl*. 2007; 30(6):537-42.
174. Aksglaede L, Juul A, Olsen LW, Sørensen TIA. Age at puberty and the emerging obesity epidemic. *PLoS One*. 2009; 4(12):e8450.
175. Maor G, Rochwerger M, Segev Y, Phillip M. Leptin acts as a growth factor on the chondrocytes of skeletal growth centers. *J Bone Miner Res*. 2002; 17(6):1034-43.
176. Granell S, Serra-Juhé C, Martos-Moreno GÁ, Díaz F, Pérez-Jurado LA, Baldini G, et al. A Novel Melanocortin-4 Receptor Mutation MC4R-P272L Associated with Severe Obesity Has Increased Propensity To Be Ubiquitinated in the ER in the Face of Correct Folding. *PLoS One*. 2012; 7(12):e50894.
177. Martos-Moreno GA, Serra-Juhé C, Pérez-Jurado LA, Argente J. Underdiagnosed Beckwith-Wiedemann syndrome among early onset obese children. *Arch Dis Child*. 2014; 99(10):965-7.
178. Serra-Juhé C, Martos-Moreno GÁ, Bou de Pieri F, Flores R, Chowen JA, Pérez-Jurado LA, et al. Heterozygous rare genetic variants in non-syndromic early-onset obesity. *Int J Obes (Lond)*. 2019; doi: 10.1038/s41366-019-0357-5. [Epub ahead of print].

179. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2019. *Diabetes Care*. 2019; 42(Supplement 1):S13-S28.
180. World Health Organization. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia: report of a WHO/IDF consultation. [Internet]. [Consultado 22 Feb 2019]. Disponible en: [https://www.who.int/diabetes/publications/Definition\\_and\\_diagnosis\\_of\\_diabetes\\_new.pdf](https://www.who.int/diabetes/publications/Definition_and_diagnosis_of_diabetes_new.pdf)
181. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation. Part 1. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. [Internet]. [Consultado 22 Feb 2019]. Disponible en: [http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/66040/WHO\\_NCD\\_NCS\\_99.2.pdf;jsessionid=8D68A207809D6EAED6FC33969246795A?sequence=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/66040/WHO_NCD_NCS_99.2.pdf;jsessionid=8D68A207809D6EAED6FC33969246795A?sequence=1)
182. Eyzaguirre F, Mericq V. Insulin resistance markers in children. *Horm Res Paediatr*. 2009; 71:65–74.
183. Organización Mundial de la Salud (OMS). Obesidad y sobrepeso. [Internet]. [Consultado 18 Abr 2018]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
184. Greulich WW, Pyle SI. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist. 2nd ed. Stanford (California): Stanford University Press; 1959.
185. Medina Navarro M, Martín Tejedor B, López Siguero JP. El uso de la edad ósea en la práctica clínica. *An Pediatr Contin*. 2014; 12(6):275–83.
186. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. International Diabetes Federation: a consensus on Type 2 diabetes prevention. *Diabet Med*. 2007; 24(5):451-63.

187. Alberti KG, Zimmet P, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, et al. The IDF Consensus definition of the Metabolic Syndrome in Children and Adolescents. Brussels, Belgium: IDF Communications; 2007.
188. Tanner JM. Growth at adolescence. 2nd ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1962.
189. Sjaarda LG, Bacha F, Lee S, Tfayli H, Andreatta E, Arslanian S. Oral disposition index in obese youth from normal to prediabetes to diabetes: Relationship to clamp disposition index. *J Pediatr*. 2012; 161(1):51-7.
190. Geserick M, Vogel M, Gausche R, Lipek T, Spielau U, Keller E, et al. Acceleration of BMI in Early Childhood and Risk of Sustained Obesity. *N Engl J Med*. 2018; 379(14):1303–12.
191. Lobstein T, Jackson-Leach R. Planning for the worst: estimates of obesity and comorbidities in school-age children in 2025. *Pediatr Obes*. 2016; 11:321–5.
192. Wijnhoven TM, van Raaij JM, Yngve A, Sjöberg A, Kunešová M, Duleva V, et al. WHO European Childhood Obesity Surveillance Initiative: health-risk behaviours on nutrition and physical activity in 6-9-year-old schoolchildren. *Public Heal Nutr*. 2015; 18:3108–24.
193. Ritchie LD, Woodward-Lopez G, Au LE, Loria CM, Collie-Akers V, Wilson DK, et al. Healthy Communities Study Team. Associations of community programs and policies with children's dietary intakes: the Healthy Communities Study. *Pediatr Obes*. 2018; 13:S14–26.
194. Fennoy I. Effect of obesity on linear growth. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2013; 20:44–9.
195. Crocker MK, Stern EA, Sedaka NM, Shomaker LB, Brady SM, Ali AH, et al. Sexual dimorphisms in the associations of BMI and body fat with indices of pubertal development in girls and boys. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99:E1519–29.

196. Lee HS, Shim YS, Jeong HR, Kwon EB, Hwang JS. The association between bone age advancement and insulin resistance in prepubertal obese children. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2015; 123:604–7.
197. Stovitz SD, Demerath EW, Hannan PJ, Lytle LA, Himes JH. Growing into obesity: patterns of height growth in those who become normal weight, overweight, or obese as young adults. *Am J Hum Biol*. 2011; 23:635–41.
198. Dabelea D, Mayer-Davis EJ, Saydah S, Imperatore G, Linder B, Divers J, et al for the SEARCH for Diabetes in Youth Study. Prevalence of type 1 and type 2 diabetes among children and adolescents from 2001 to 2009. *JAMA*. 2014; (311):1778–86.
199. Bell RA, Mayer-Davis EJ, Beyer JW, D'Agostino RB Jr, Lawrence JM, Linder B, et al for the SEARCH for Diabetes in Youth Study Group. Diabetes in non-hispanic white youth: prevalence, incidence, and clinical characteristics: the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Diabetes Care*. 2009; 32:S102–11.
200. Neu A, Feldhahn L, Eehalt S, Hub R, Ranke MB; DIARY group Baden-Württemberg. Type 2 diabetes mellitus in children and adolescents is still a rare disease in Germany: a population-based assessment of the prevalence of type 2 diabetes and MODY in patients aged 0-20 years. *Pediatr Diabetes*. 2009; 10:468–73.
201. Zhu H, Zhang X, Li MZ, Xie J, Yang XL. Prevalence of Type 2 diabetes and pre-diabetes among overweight or obese children in Tianjin, China. *Diabet Med*. 2013; 30:1457–65.
202. PHO. Report from the Panamerican Health Organization (PHO/WHO). [Internet]. [Consultado 21 Feb 2019]. Disponible en: [https://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=6717:2012-about-diabetes&Itemid=39447&lang=es](https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=6717:2012-about-diabetes&Itemid=39447&lang=es)
203. Kanat M, Norton L, Winnier D, Jenkinson C, DeFronzo RA, Abdul-Ghani MA. Impaired early- but not late-phase insulin secretion in subjects with impaired fasting glucose. *Acta Diabetol*. 2011; 48:209–17.

204. Eehalt S, Wiegand S, Körner A, Schweizer R, Liesenkötter KP, Partsch CJ, et al. Low association between fasting and OGTT stimulated glucose levels with HbA1c in overweight children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2017; 18:734–41.
205. Di Bonito P, Pacifico L, Chiesa C, Valerio G, Miraglia Del Giudice E, Maffei C, et al for the “CARdiometabolic risk factors in overweight and obese children in ITALY” (CARITALY) Study Group. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance in children and adolescents with overweight/obesity. *J Endocrinol Invest*. 2017; 40:409–16.
206. Brar PC, Mengwall L, Franklin BH, Fierman AH. Screening obese children and adolescents for prediabetes and/or type 2 diabetes in pediatric practices: a validation study. *Clin Pediatr*. 2014; 53:771–6.
207. Tsunoda S, Kamide K, Minami J, Kawano Y. Decreases in serum uric acid by amelioration of insulin resistance in overweight hypertensive patients: effect of a low-energy diet and an insulin-sensitizing agent. *Am J Hypertens*. 2002; 15:697–701.
208. Ortega-Cortes R, Trujillo X, Hurtado López EF, López Beltrán AL, Colunga Rodríguez C, Barrera-de Leon JC, et al. Models predictive of metabolic syndrome components in obese pediatric patients. *Arch Med Res*. 2016; 47:40–8.
209. DeBoer MD, Dong L, Gurka MJ. Racial/ethnic and sex differences in the relationship between uric acid and metabolic syndrome in adolescents: an analysis of National Health and Nutrition Survey 1999-2006. *Metabolism*. 2012; 61:554–61.
210. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988; 37:1595–607.

211. Moors CC, van der Zijl NJ, Diamant M, Blaak EE, Goossens GH. Impaired insulin sensitivity is accompanied by disturbances in skeletal muscle fatty acid handling in subjects with impaired glucose metabolism. *Int J Obes.* 2012; 36:709–17.
212. McLaughlin T, Abbasi F, Cheal K, Chu J, Lamendola C, Reaven G. Use of metabolic markers to identify overweight individuals who are insulin resistant. *Ann Intern Med.* 2003; 139:802–809.
213. Kavey RE. Combined dyslipidemia in childhood. *J Clin Lipidol.* 2015; 9:S41–56.
214. Zhang L, Chen S, Deng A, Liu X, Liang Y, Shao X, et al. Association between lipid ratios and insulin resistance in a Chinese population. *PLoS One.* 2015; 10(1):e0116110.
215. Javed A, Balagopal PB, Vella A, Fischer PR, Piccinini F, Dalla Man C, et al. Association between thyrotropin levels and insulin sensitivity in euthyroid obese adolescents. *Thyroid.* 2015; 25:478–84.
216. Hayashi T, Boyko EJ, Kogawa-Sato K, McNeely MJ, Leonetti DL, Kahn SE, et al. Patterns of insulin concentration during the OGTT predict the risk of type 2 diabetes in japanese american. *Diabetes Care.* 2013; 36:1229–1235.
217. Müller MJ, Lagerpusch M, Enderle J, Schautz B, Heller M, Bosy-Westphal A. Beyond the body mass index: tracking body composition in the pathogenesis of obesity and the metabolic syndrome. *Obes Rev.* 2012; 13:6–13.
218. Ali O, Cerjak D, Kent JW, James R, Blangero J, Zhang Y. Obesity, central adiposity and cardiometabolic risk factors in children and adolescents: a family-based study. *Pediatr Obes.* 2014; 9:e58–62.
219. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV, Taksali SE, Yeckel CW, et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med.* 2004; 350:2362–74.

220. Styne DM, Arslanian SA, Connor EL, Farooqi IS, Murad MH, Silverstein JH, et al. Pediatric obesity-assessment, treatment, and prevention: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017; 102:709–57.
221. Zimmet P, Alberti KG, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, et al; International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention of Diabetes. The metabolic syndrome in children and adolescents. *Lancet.* 2007; 369(9579):2059-61.
222. Lurbe E, Invitti C, Torro I, Maronati A, Aguilar F, Sartorio A, et al. The impact of the degree of obesity on the discrepancies between office and ambulatory blood pressure values in youth. *J Hypertens.* 2006; 24:1557–64.
223. Marzuillo P, Miraglia del Giudice E, Santoro N. Pediatric fatty liver disease: role of ethnicity and genetics. *World J Gastroenterol.* 2014; 20:7347–55.
224. Yang HR, Chang EJ. Insulin resistance, body composition, and fat distribution in obese children with nonalcoholic fatty liver disease. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2016; 25:126–33.
225. Després JP, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature.* 2006; 444:881–7.
226. Buscemi S, Chiarello P, Buscemi C, Corleo D, Massenti MF, Barile AM, et al. Characterization of Metabolically Healthy Obese People and Metabolically Unhealthy Normal-Weight People in a General Population Cohort of the ABCD Study. *J Diabetes Res.* 2017; 2017:9294038.
227. Bervoets L, Massa G. Classification and clinical characterization of metabolically “healthy” obese children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2016; 29(5):553–60.
228. Vukovic R, Milenkovic T, Mitrovic K, Todorovic S, Plavsic L, Vukovic A, et al. Preserved insulin sensitivity predicts metabolically healthy obese phenotype in children and adolescents. *Eur J Pediatr.* 2015; 174(12):1649–55.



229. Whitaker RC, Wright JA, Pepe MS, Seidel KD, , Dietz WH. Predicting obesity in young adulthood from childhood and parental obesity. *N Engl J Med.* 1997; 337:869-73.
230. Danielzik S, Langnäse K, Mast M, Spethmann C, Müller MJ. Impact of parental BMI on the manifestation of overweight 5-7 year old children. *Eur J Nutr.* 2002; 41:132-8.
231. Li L, Law C, Conte RL, , Power C. Intergenerational influences on childhood body mass index: the effect of parental body mass index trajectories. *Am J Clin Nutr.* 2009; 89:551-7.
232. Santangeli L, Sattar N, Huda SS. Impact of maternal obesity on perinatal and childhood outcomes. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2015; 29:438-48.
233. Nicholas LM, Morrison JL, Rattanatrak L, Zhang S, Ozanne SE, McMillen IC. The early origins of obesity and insulin resistance: Timing, programming and mechanisms. *Int J Obes.* 2016; 40:229-38.
234. Hohwü L, Zhu JL, Graversen L, Li J, Sørensen TIA, Obel C. Prenatal parental separation and body weight, including development of overweight and obesity later in childhood. *PLoS One.* 2015; 10:e0119138.
235. Robinson SM, Crozier SR, Harvey NC, Barton BD, Law CM, Godfrey KM, et al. Modifiable early-life risk factors for childhood adiposity and overweight: An analysis of their combined impact and potential for prevention. *Am J Clin Nutr.* 2015; 101:368-75.
236. Biribilis M, Moschonis G, Mougios V, Manios Y. Obesity in adolescence is associated with perinatal risk factors, parental BMI and sociodemographic characteristics. *Eur J Clin Nutr.* 2013; 67:115-21.
237. Chen W, Srinivasan SR, Elkasabany A, Berenson GS. The association of cardiovascular risk factor clustering related to insulin resistance syndrome (Syndrome X) between young parents and their offspring: The Bogalusa Heart Study. *Atherosclerosis.* 1999; 145:197-205.

238. Halvorsen T, Moran A, Jacobs DR, Steffen LM, Sinaiko AR, Zhou X, et al. Relation of cardiometabolic risk factors between parents and children. *J Pediatr*. 2015; 167:1049-56.e2.
239. Monzani A, Rapa A, Fuiano N, Diddi G, Prodam F, Bellone S, et al. Metabolic syndrome is strictly associated with parental obesity beginning from childhood. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014; 81(1):45-51.
240. González-Jiménez E, Montero-Alonso MA, Schmidt-RioValle J, García-García CJ, Padez C. Metabolic syndrome in Spanish adolescents and its association with birth weight, breastfeeding duration, maternal smoking, and maternal obesity: a cross-sectional study. *Eur J Nutr*. 2015; 54:589-97.
241. Efstathiou SP, Skeva II, Zorbala E, Georgiou E, Mountokalakis TD. Metabolic syndrome in adolescence can it be predicted from natal and parental profile? the prediction of metabolic syndrome in adolescence (PREMA) study. *Circulation*. 2012; 125(7):902-10.
242. Mingrone G, Manco M, Mora MEV, Guidone C, Iaconelli A, Gniuli D, et al. Influence of maternal obesity on insulin sensitivity and secretion in offspring. *Diabetes Care*. 2008; 31:1872-6.
243. Zeller M, Kirk S, Claytor R, Khoury P, Grieme J, Santangelo M, et al. Predictors of attrition from a pediatric weight management program. *J Pediatr*. 2004; 144(4):466-70.
244. De la Fuente Á, Doménech R. El nivel educativo de la población en España y sus regiones: actualización hasta 2016 [Internet]. [Consultado 8 Mar 2019]. Disponible en: <https://www.bbvaresearch.com/wp-content/uploads/2018/04/El-nivel-educativo-de-la-poblacion-en-Espana-y-sus-regiones-actualizacion-hasta-2016.pdf>
245. Mühlig Y, Wabitsch M, Moss A, Hebebrand J. Weight Loss in Children and Adolescents. *Dtsch Arztebl Int*. 2014; 111(48):818-24.

246. Van Hoek E, Feskens EJ, Bouwman LI, Janse AJ. Effective Interventions in Overweight or Obese Young Children: Systematic Review and Meta-Analysis. *Child Obes.* 2014; 10(6):448-60.
247. Van Der Heijden LB, Feskens EJM, Janse AJ. Maintenance interventions for overweight or obese children and adolescents who participated in a treatment program: Study protocol for a systematic review. *Syst Rev.* 2014; 3:111.
248. Mannan M, Mamun A, Doi S, Clavarino A. Prospective Associations between Depression and Obesity for Adolescent Males and Females- A Systematic Review and Meta-Analysis of Longitudinal Studies. *PLoS One.* 2016; 11(6):e0157240.
249. Dalla Valle M, Laatikainen T, Lehtikainen M, Nykänen P, Jääskeläinen J. Paediatric obesity treatment had better outcomes when children were younger, well motivated and did not have acanthosis nigricans. *Acta Paediatr.* 2017; 106(11):1842-1850.
250. Kästner D, Gumz A, Osen B, Voderholzer U, Wollburg E, Karacic M, et al. Predictors of outcome in inpatients with anorexia nervosa: A prospective multi-center study. *Psychother Psychosom.* 2015; 84(4):255-7.
251. Ochiai H, Shirasawa T, Ohtsu T, Nishimura R, Morimoto A, Hoshino H, et al. The impact of eating quickly on anthropometric variables among schoolgirls: A prospective cohort study in Japan. *Eur J Public Health.* 2014; 24(4):691-5.
252. Liao Y, Liao J, Durand CP, Dunton GF. Which type of sedentary behaviour intervention is more effective at reducing body mass index in children? A meta-analytic review. *Obesity Reviews.* 2014; 15(3):159-68.
253. Bean MK, Powell P, Quinoy A, Ingersoll K, Wickham EP, Mazzeo SE. Motivational interviewing targeting diet and physical activity improves adherence to paediatric obesity treatment: Results from the MI Values randomized controlled trial. *Pediatr Obes.* 2015; 10(2):118-25.

254. Kaplowitz P. Delayed puberty in obese boys: Comparison with constitutional delayed puberty and response to testosterone therapy. *J Pediatr.* 1998; 133:745-749.
255. Gavela-Pérez T, Garcés C, Navarro-Sánchez P, López Villanueva L, Soriano-Guillén L. Earlier menarcheal age in Spanish girls is related with an increase in body mass index between pre-pubertal school age and adolescence. *Pediatr Obes.* 2015; 10(6):410-5.
256. Gavela-Pérez T, Navarro P, Soriano-Guillén L, Garcés C. High Prepubertal Leptin Levels Are Associated With Earlier Menarcheal Age. *J Adolesc Heal.* 2016; 59(2):177-81.
257. Ho M, Garnett SP, Baur LA, Burrows T, Stewart L, Neve M, et al. Impact of dietary and exercise interventions on weight change and metabolic outcomes in obese children and adolescents a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *JAMA Pediatrics.* 2013.
258. Ho M, Garnett SP, Baur L, Burrows T, Stewart L, Neve M, et al. Effectiveness of Lifestyle Interventions in Child Obesity: Systematic Review With Meta-analysis. *Pediatrics.* 2012; 167(8):759-68.
259. Cai L, Wu Y, Cheskin LJ, Wilson RF, Wang Y. Effect of childhood obesity prevention programmes on blood lipids: A systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2014; 15(12):933-44.
260. Jurkowski JM, Lawson HA, Green Mills LL, Wilner PG, Davison KK. The empowerment of low-income parents engaged in a childhood obesity intervention. *Fam Community Heal.* 2014; 37:104-18.
261. Natale RA, Messiah SE, Asfour L, Uhlhorn SB, Delamater A, Arheart KL. Role modeling as an early childhood obesity prevention strategy: Effect of parents and teachers on preschool children's healthy lifestyle habits. *J Dev Behav Pediatr.* 2014; 35:378-87.

262. Accurso EC, Norman GJ, Crow SJ, Rock CL, Boutelle KN. The Role of Motivation in Family-Based Guided Self-Help Treatment for Pediatric Obesity. *Child Obes.* 2016; 10:392-9.

## XII. ABREVIATURAS

1-Ob:	Un progenitor con obesidad.
2-Ob:	Ambos progenitores con obesidad.
25OHD:	25-Hidroxivitamina D.
μU:	Microunidades.
a.C.:	antes de Cristo.
ACTH:	Hormona adrenocórticotropa.
ADA:	American Diabetes Association.
ADN:	Ácido desoxirribonucleico.
AEMPS:	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.
AGA:	Alteración de glucemia en ayunas.
AHA:	American Heart Association.
ALADINO:	Alimentación, Actividad física, Desarrollo Infantil y Obesidad.
a.m.:	Ante meridiem.
ANOVA:	Análisis de la varianza.
AUC:	Área bajo la curva.
AUCg:	Área bajo la curva de glucemia.
AUCi:	Área bajo la curva de insulinemia.
B:	Estudio en situación basal.
BPA:	Bisfenol A.
B&P:	Bayley y Pinneau.
C:	Colesterol.
CIN:	Perímetro de cintura.
cm:	Centímetro.
CNV:	Variación del número de copias.
CT:	Colesterol total.
DDT:	Diclorodifeniltricloroetano.
DHEA:	Dehidroepiandrosterona.
dl:	Decilitro.
DM:	Diabetes <i>mellitus</i> .
DM2:	Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2.
EC:	Edad cronológica.
EEM:	Error estándar de la media.
EE.UU.:	Estados Unidos.
EMA:	Agencia Europea del Medicamento.
EO:	Edad ósea.
EPA:	Encuesta de Población Activa.
et al.:	Y otros.
F:	Finalización del seguimiento.
FDA:	Food and Drug Administration.
FIS:	Fondo de Investigaciones Sanitarias.
FRCV:	Factores de riesgo cardiovascular.
FTO:	Gen asociado a obesidad y masa grasa.
g:	Gramo.
G&P:	Greulich y Pyle.
GGT:	Gammaglutamil transpeptidasa.
GH:	Hormona de crecimiento.
GHBP:	Proteína transportadora de la hormona de crecimiento.
GOT/AST:	Transaminasa glutámico-oxalacética/aspartato aminotransferasa.
GPC:	Guía de práctica clínica.
GPT/ALT:	Transaminasa glutámico-pirúvica/alanina aminotransferasa.
Hb1Ac:	Hemoglobina glicosilada.
HDL:	Lipoproteína de alta densidad.

HOMA:	Homeostasis model assessment of insulin resistance.
HTA:	Hipertensión arterial.
IA:	Índice aterogénico.
IDF:	Federación Internacional de Diabetes.
IGF-I:	Factor de crecimiento similar a la insulina número 1.
IGFBP:	Proteína transportadora de IGF.
IBFBP-3:	Proteína transportadora de IGF número 3.
IHC:	Intolerancia a los hidratos de carbono.
IMAO:	Inhibidor de la monoamino oxidasa.
IMC:	Índice de masa corporal.
INE:	Instituto Nacional de Estadística.
ISRS:	Inhibidor selectivo de la recaptación de la serotonina.
kg:	Kilogramo.
LDH:	Lactato deshidrogenasa.
LDL:	Lipoproteína de baja densidad.
LEPR:	Receptor de leptina.
m:	Metro.
M:	Madre con obesidad.
MAPA:	Monitorización ambulatoria de la presión arterial.
MC4R:	Receptor de melanocortina número 4.
mg:	Miligramo.
ml:	Mililitro.
MLPA:	Multiplex ligation-dependent probe amplification.
mmHg:	Milímetros de mercurio.
NO:	Normoglucémicos (en grupo de pacientes con TTOG).
	Ningún progenitor con obesidad (en grupo de padres con/sin obesidad).
NY:	Nueva York.
OB:	Algún progenitor con obesidad.
ODI:	Oral Disposition Index.
OMS:	Organización Mundial de la Salud.
p:	Nivel de significación estadística.
P:	Padre con obesidad.
PCSK1:	Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 1.
PEG:	Pequeño para la edad gestacional.
p. ej.:	Por ejemplo.
POMC:	Proopiomelanocortina.
PRE:	Prepuberal.
PTH:	Hormona paratiroidea.
PUB:	Puberal.
r:	Correlación de Pearson/Spearman.
R:	Reducción ponderal significativa.
RC:	Reinicio de consultas.
RBP:	Proteína fijadora de retinol.
RI:	Resistencia a la acción de la insulina.
ROHHADNET:	Obesidad de Rápida aparición, alteración Hipotalámica, Hipoventilación y Disregulación Autonómica; Tumores NeuroEndocrinos.
SAOS:	Síndrome de apnea obstructiva del sueño.
SD:	Desviación estándar.
SDS:	<i>Standard deviation score</i> .
SM:	Síndrome metabólico.
SOP:	Síndrome de ovario poliquístico.
T4L:	Tiroxina / tetrayodotironina libre.
TA:	Tensión arterial.
TAD:	Tensión arterial diastólica.
TAS:	Tensión arterial sistólica
TCA:	Trastorno de la conducta alimentaria.

TCC:	Tratamiento cognitivo-conductual.
TG:	Triglicéridos.
TGD:	Talla genéticamente determinada.
TLD:	Traffic Light Diet.
TSH:	Hormona estimuladora de la tiroides.
TTOG:	Test de tolerancia oral de glucosa.
VC:	Velocidad de crecimiento.
VLDL:	Lipoproteína de muy baja densidad.
vs:	Versus.
WAGR:	Tumor de Wilms, Aniridia, anomalías Génitourinarias y Retraso mental.
WBISI:	Whole Body Insulin Sensitivity Index o Índice de Matsuda.
X <sup>2</sup> :	Chi cuadrado.



## ANEXO I. Valores de normalidad de ácido úrico, colesterol total y LDL según edad y sexo

Colesterol total				
Sexo	Edad		Límite inferior	Límite superior
Femenino y Masculino	0 días	1 año	91	200
Femenino y Masculino	1 año	4 años	100	200
Femenino y Masculino	4 años	6 años	110	200
Femenino y Masculino	>18 años		130	200
Femenino	6 años	15 años	120	200
Femenino	15 años	18 años	120	200
Masculino	6 años	15 años	120	200
Masculino	15 años	18 años	105	200

Colesterol LDL				
Sexo	Edad		Límite inferior	Límite superior
Femenino y Masculino	0 días	2 años	40	100
Femenino y Masculino	2 años	12 años	60	130
Femenino y Masculino	12 años	19 años	60	130
Femenino	>19 años		70	130
Masculino	>19 años		80	130

Ácido úrico				
Sexo	Edad		Límite inferior	Límite superior
Femenino	0 días	1 año	2,1	6,5
Femenino	1 año	10 años	2	5,1
Femenino	10 años	13 años	2,8	6
Femenino	13 años	14 años	2,8	6
Femenino	>14 años		2,8	6,5
Masculino	0 días	1 año	2,1	6,5
Masculino	1 año	10 años	2	5,1
Masculino	10 años	13 años	2,8	6
Masculino	>13 años		2,8	7,2